

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1964 - N° 17

THÈSES

présentées

à la FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenues publiquement le 17 Mars 1964
pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'État)

par

Henri TRON-LOISEL

né le 7 Janvier 1914, à CONSTANTINE (Algérie)

- 1) SYNTHÈSES ET PRINCIPALES ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES
DÉRIVÉS -3:5 DIODÉS DE CERTAINES -4 HYDROXYPHÉNYL-
ALCOYLAMINES.
- 2) PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Examineurs de Thèses

MM. J. F. CIER

Président

B. DREVON

A. CIER

R. MICHEL (Dijon)

}

Assesseurs

Année 1964 - N° 17

THÈSES

présentées

à la FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenues publiquement le 17 Mars 1964
pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'État)

par

Henri TRON-LOISEL

né le 7 Janvier 1914, à CONSTANTINE (Algérie)

- 1) SYNTHÈSES ET PRINCIPALES ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES
DÉRIVÉS -3:5 DIODÉS DE CERTAINES -4 HYDROXYPHÉNYL-
ALCOYLAMINES.
- 2) PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Examineurs de Thèses

MM. J. F. CIER

Président

B. DREVON

A. CIER

R. MICHEL (Dijon)

} Assesseurs

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Personnel de la Faculté

Doyens honoraires :

M. J. LEPINE : Membre de l'Institut.

M. H. HERMANN : Correspondant de l'Institut.

Doyen : M. J.-F. CIER.

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS,
GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

PROFESSEURS

MM.	
CIBERT	Clinique urologique.
PONTHUS(détaché à Beyrouth)	Physique biologique.
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale.
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires.
CROIZAT	Clinique médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.
REVOL	Pharmacie galénique.
POLLOSSON	Clinique gynécologique.
PIGEAUD	Clinique obstétricale.
BOURRET	Médecine du travail.
LEVRAT	Clinique médicale A.
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie.
ROCHE	Médecine légale et déontologie.
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique.
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie.

MM.

PAUFIQUE
THIERS

Clinique ophtalmologique.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et
allergologie.

BRUN
CREYSSEL
DARGENT
GUICHARD
GIRARD Paul
LATARJET
PEYCELON
GIRARD Marcel
VACHON
GALY
PAPILLON
JEUNE
GONIN

Clinique de pneumo-ptisiologie.
Clinique traumatologique des membres.
Clinique carcinologique.
Anatomie pathologique.
Pathologie générale et expérimentale.
Anatomie.
Pathologie chirurgicale.
Thérapeutique.
Pathologie médicale.
Physio-pathologie des voies respiratoires.
Radiologie.
Clinique des maladies infectieuses.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et
écologie sociale.

MONNET
BANSSILLON
CHATONNET
GUINET
TRILLAT
FREIDEL
MARION Joseph

Bactériologie.
Physiologie et pathologie obstétricales.
Physiologie B.
Clinique endocrinologique.
Clinique de chirurgie orthopédique.
Clinique stomatologique.
Clinique de chirurgie et d'orthopédie infan-
tiles.

DORCHE

Matière médicale et législation pharmaceu-
tique.

DUMONT Louis
PERROT
CIER J.-F.
PERRIN J.

Histologie et embryologie.
Chimie.
Physiologie A.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie
opératoire.

MICHAUD Pierre
X. . . .

Clinique de Chirurgie Cardiaque.
Clinique médicale infantile et hygiène du
premier âge.

X. . . .

Biologie médicale et pharmacodynamie.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.

BERGER
BERTOYE
MANSUY
COLLET
SARROUY
LACROIX

Physique nucléaire appliquée à la médecine.
Bactériologie.
Neuro-chirurgie.
Chimie générale et pharmaceutique.
Clinique de pédiatrie.
Hygiène et Climatologie.

MM.
LIARAS
LECUIRE
REVOL
GOINARD

Clinique chirurgicale propédeutique.
Neuro-chirurgie.
Médecine générale.
Thérapeutique chirurgicale.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.
ROMAN
CIER André
FEROLDI
MORET

Parasitologie.
Pharmacie chimique et pharmacologie.
Anatomie pathologique.
Physique biologique.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

MM.
CREYSSEL Roger
THIVOLET
GARIN
PINET
ODDOUX
de SOLLIERS
TOLOT
DESPIERRE
GUYOTAT
DESCOTES
JOUVET
PEYRIN
TOMMASI
BUFFARD
LEJEUNE
de MOURGUES F.
NAUSSAC
REBOUILLAT
ROMAGNY
DELAHAYE J.-P.
DELEUZE R.
GIRAUD M.
MICHEL

Chimie biologique.
Hygiène.
Parasitologie.
Electro-radiologie.
Botanique et cryptogamie.
Chimie analytique.
Médecine du Travail.
Médecine générale.
Neuro-Psychiatrie.
Chirurgie générale.
Pathologie expérimentale.
Physique biologique.
Anatomie pathologique.
Electro-radiologie.
Médecine générale et thérapeutique.
Stomatologie.
Maladies infectieuses.
Chirurgie générale.
Pédiatrie.
Médecine générale.
Anesthésiologie.
Electroradiologie diagnostic et thérapeutique.
Anesthésiologie.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

MM.
DUROUX
BRETTE
BOUCHET
FAVRE-GILLY
GIROD

Anatomie.
Thérapeutique.
Anatomie.
Hématologie.
Histologie et embryologie.

MM.

GRAS	Chimie biologique.
MALLEIN	Chimie analytique.
RIFFAT	Hygiène.
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie.
FLANDROIS	Physiologie.
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BURTHIAULT	Obstétrique.
FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture.
GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie.
GUILLEMIN	Chirurgie générale.
JAUBERT DE BEAUJEU	Chirurgie générale.
MARION Pierre	Chirurgie générale.
PLAUCHU	Médecine générale.
PONT	Médecine générale.
SAUTOT	Chirurgie générale.
TRAEGER	Médecine générale.
VIGNON	Médecine générale.
BONAMOUR	Ophtalmologie.
COLIN	Médecine légale.
COLOMB	Dermatologie.
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale.
DEVIC	Médecine générale.
DUMONT Martial	Obstétrique.
DURAND	Urologie.
FRANCILLON	Chirurgie générale.
SAUBIER	Chirurgie générale.
SCHOTT	Neuro-psychiatrie.
ALLEGRE	Neuro-chirurgie.
CHASSARD	Electro-radiologie.
FAYSSE	Orthopédie.
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie.
GARDE	Médecine générale.
HUGONNIER	Ophtalmologie.
KALB	Pneumo-phtisiologie.
LARBRE	Médecine générale.
MARET	Chirurgie générale.
MORNEX	Médecine générale.
NORMAND	Médecine générale.
PERRIN André	Médecine générale.
BETHENOD	Pédiatrie et puériculture.
DUMAS	Stomatologie.

MM.
FRIES
GARMIER
LAMBERT
MICHOUPLIER
NOEL
ROBERT
SCHNEPP

Médecine générale.
Obstétrique.
Médecine générale.
Chirurgie générale.
Médecine générale.
Médecine générale.
Orthopédie.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. J.-F. CIER
B. DREVON
R. MICHEL (Dijon)
A. CIER.

A LA MÉMOIRE

DE MON PÈRE JOSEPH TRON

Agrégé de l'Université

ET DE MONSIEUR JULIEN LOISEL

Docteur ès Sciences

A MA MÈRE

MA FEMME

MES ENFANTS ET TOUS MES PARENTS

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND MICHEL

*En mince hommage de tout ce que nous lui devons
et avec l'assurance de notre profonde et durable
gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES KLEPPING

*Pour le remercier de l'accueil amical qu'il a bien
voulu nous réserver depuis de nombreuses années
et pour tout ce que nous avons appris avec tant de
joies dans son laboratoire.*

A MONSIEUR LE DOYEN JEAN-FRANÇOIS CIER

*Qui a bien voulu présider le jury de cette thèse.
Nous mesurons très exactement l'honneur qui nous
est fait et lui demandons d'accepter l'expression de
notre grande et respectueuse reconnaissance.*

A MESSIEURS LES PROFESSEURS BARTHELEMY DREVON
ET ANDRÉ CIER

*Qui ont accepté avec tant de bienveillance d'être nos
juges après nous avoir témoigné depuis bien
longtemps une sollicitude qui nous a profondément
touchée.*

AVANT-PROPOS

Depuis quinze ans, la chance nous a été donnée d'être chargé des Cours de Chimie Organique et de Pharmacie Chimique à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Dijon. M. le Professeur Maurice BIZOT voudra bien trouver ici l'expression de nos remerciements bien sincères car la confiance qu'il nous a accordée pendant et après nos études a joué un grand rôle à ce sujet.

L'enseignement de deux disciplines aussi fondamentales pour la formation de jeunes pharmaciens a souffert, pendant les premières années, d'un inévitable aspect livresque, reflet des compilations des traités généraux réservés à leurs études. Cette lacune a rapidement et heureusement été comblée par la nomination à Dijon de M. le Professeur Raymond MICHEL. Le laboratoire de Chimie Pharmaceutique qu'il a aussitôt créé et dirigé, nous a donné l'occasion de nous familiariser à nouveau avec la recherche, indispensable complément de l'enseignement théorique. Depuis cette époque, nous devons à M. le Professeur MICHEL le peu de ce que nous croyons savoir et qui ne peut s'apprendre autrement que par le travail de laboratoire. L'acharnement enthousiaste et la ferveur qu'il apporte à tout ce qu'il fait ont constitué pour nous un modèle et ont été de précieux stimulants dans les moments de découragement. Les sujets qu'il nous a proposés et les conseils constants dont sa grande expérience nous a entouré, nous ont déjà permis d'acquérir le titre de Docteur ès Sciences Naturelles et nous procurent aujourd'hui la fierté de présenter le travail qui va suivre. C'est dire que notre dette envers lui est bien grande et que nous ne pourrions jamais l'oublier. Mais, en plus, l'amicale sympathie que Madame MICHEL et lui-même ont bien voulu toujours nous témoigner nous a profondément touché et a créé un lien que nous souhaitons être capable de mériter dans les années à venir.

Nous devons également beaucoup à M. le Professeur Jacques KLEPPING. Il a eu la gentillesse de nous accueillir dans son laboratoire et nous a initié à des techniques plus purement physiologiques, que nous n'aurions jamais eu la possibilité d'acquérir sans lui. Nous avons eu

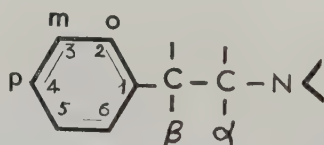
ainsi l'occasion de passer de longues heures exaltantes auprès de lui et de ses élèves et qui nous ont permis d'essayer sur l'animal les substances dont nous avons pu effectuer la synthèse au laboratoire de Chimie Pharmaceutique. C'est une bien grande joie de pouvoir assurer à notre ami, M. le Professeur Jacques KLEPPING, que nous apprécions à sa juste valeur l'opportunité qui nous a été offerte et, là encore, notre profond désir et de pouvoir continuer longtemps cette irremplaçable collaboration.

Notre avant-propos serait bien incomplet si nous omettions de témoigner notre respectueux attachement à nos Maîtres Lyonnais. Au cours de nos études et depuis que nous faisons partie du corps enseignant de l'Ecole de Dijon, nous avons trouvé auprès d'eux un appui qui ne nous a jamais fait défaut et nous a sans cesse encouragé à essayer de poursuivre et de mieux faire encore. Qu'ils soient ici remerciés de leur générosité à notre égard et assurés que c'est une grande satisfaction pour nous de présenter à certains d'entre eux les résultats d'un travail dont ils ont bien voulu juger.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les relations qui existent entre la constitution chimique et l'activité tensionnelle dans la série des amines adrénériques ont fait l'objet de vastes recherches. Dès 1910, BARGER et DALE (19) avaient montré le rôle joué par chacun des détails structuraux de l'adrénaline dans la manifestation des principaux effets biologiques caractéristiques. Les essais effectués avec les nombreux sympathomimétiques de synthèse préparés depuis cette époque ont confirmé et étendu les résultats des premiers travaux. En particulier, ils ont pu préciser que les différences sont non seulement d'ordre quantitatif mais aussi d'ordre qualitatif.

Le modèle fondamental sur lequel sont bâties les phénylalkylamines adrénériques comporte un noyau benzénique substitué par une chaîne latérale aminée dont l'azote fonctionnel est séparé du cycle aromatique par deux atomes de carbone. Les modifications apportées à cette structure de base intéresseront, d'une part, l'azote aminé et, d'autre part, les différents atomes de carbone dont une nomenclature a été récemment adoptée (40) et qui est rappelée sur le schéma ci-dessous.



Nous envisagerons tout d'abord les conséquences résultant des différentes substitutions apportées à la molécule de la phényléthylamine et telles qu'elles ressortent des principales mises au point publiées à ce sujet (16 - 20 - 21 - 29 - 64 - 70 - 72 - 74 - 98).

L'influence de la fonction amine apparaît primordiale puisque celle-ci est capable, à elle seule, de déterminer chez les amines aliphatiques une activité sympathomimétique qui croît en fonction de la condensation en

carbone depuis la méthylamine jusqu'à l'octylamine. Cependant, l'hypertension obtenue reste très inférieure à celle des arylalkylamines. En effet, lorsque la fonction amine est fixée sur un noyau aromatique, les principaux effets biologiques sont considérablement augmentés. Mais, dans ce dernier cas, la nature des substituants à l'azote intervient dans une grande mesure. D'une façon générale, l'activité pressive est maxima pour les amines primaires. L'introduction d'un reste alcoyle diminue cet effet puis l'inverse dans la mesure où la condensation en carbone s'élève. Ainsi, les dérivés N méthyle et N éthyle sont encore des hypertenseurs mais leur activité est moins importante, tandis que les dérivés isopropyle, n butyle, n amyle, benzyle, etc... se comportent en hypotenseurs. De plus, la physionomie de l'hypotension obtenue varie le plus souvent en fonction de la nature de ce substituant. Enfin, en passant des amines secondaires aux amines tertiaires puis aux ammoniums quaternaires, le caractère sympathomimétique s'estompe peu à peu pour laisser la place à des propriétés spasmolytiques ou même de type nicotinique. Ces phénomènes s'observent dans toutes les séries des arylamines adrénergiques, quelle que soit la nature des substitutions apportées soit sur le noyau aromatique soit sur la chaîne latérale éthanique.

L'activité biologique des phénylalkylamines adrénergiques est si étroitement liée à la présence ou à l'absence de fonctions phénoliques que le critère systématique le plus souvent utilisé pour les classer repose justement sur cette donnée. C'est ainsi qu'on distingue habituellement les composés diphénoliques ou catécholamines, les composés monophénoliques et les composés non phénoliques car chacune de ces catégories chimiques présente des particularités dans son action pharmacodynamique. Mais, en plus, la place qu'occupent la ou les fonctions phénols joue également un rôle important.

L'effet tenseur maximum est obtenu avec les diphénols en —3 : 4 alors que les isomères de position en —2 : 4 ou —2 : 5 ne possèdent qu'une activité réduite. En dehors de cette donnée quantitative, il importe de signaler que la présence d'un reste catéchol en —3 : 4 influe aussi sur la qualité de la réponse physiologique. De telles amines sont en effet caractérisées par une action très fugace qui est supprimée ou inversée par les sympatholytiques naturels et de synthèse tandis qu'elle est exaltée par la cocaïne.

L'existence d'une seule fonction phénol imprime des caractéristiques très particulières aux composés qui la portent. Les orthophénols sont peu actifs, certains même moins actifs que les composés non phénoliques correspondants. La substitution en méta est la plus favorable tandis que la position para donne des résultats intermédiaires entre ceux des deux isomères précédents. De toutes façons, le pouvoir hypertenseur est plusieurs centaines de fois inférieur à celui des catécholamines mais, par contre, les para et métaphénols sont caractérisés par leur durée d'action très prolongée qui paraît devoir résulter d'un métabolisme différent.

Une fonction alcool secondaire fixée sur le carbone β intervient d'une façon plus nuancée et plus complexe sur la manifestation des diverses activités. Elle n'exerce pas une influence uniforme dans la série des amines adrénérgiques mais les modifications qu'elle entraîne varient selon que la molécule est phénolique ou non.

Dans le groupe des catécholamines, l'activité hypertensive est considérablement augmentée par la fonction alcool. Ainsi la β (dihydroxy-3 : 4 phényl) éthylamine est 75 fois moins active que la noradrénaline dont elle ne diffère que par l'absence de la fonction alcool. Il en est de même pour les amines monophénoliques encore qu'on ait parfois signalé que la tyramine, ou β (hydroxy-4 phényl) éthylamine exerce des effets tensionnels plus marqués que ceux de la norsynéphrine ou β (hydroxy-4 phényl) β hydroxyéthylamine. Enfin pour les composés non phénoliques, les coefficients d'activité cardiovasculaire apparaissent du même ordre que l'on soit ou non en présence d'une fonction alcool secondaire en β .

Il convient enfin de signaler que certains comportements sympathomimétiques ne sont pas affectés par cette substitution. Il en est ainsi pour le pouvoir mydriatique dont on a pensé pendant un certain temps qu'il était lié à la présence de la fonction alcool secondaire. Pourtant des travaux ultérieurs devaient montrer que cette activité biologique particulière apparaît tout aussi importante pour les composés dont la chaîne latérale aminée ne comporte pas de fonction oxygénée.

Au cours de recherches déjà anciennes, BARGER et DALE ont pu établir que la chaîne latérale la plus favorable doit comporter deux atomes

de carbone. On ne peut allonger ou raccourcir l'enchaînement hydrocarboné sans perdre la majeure partie de l'activité tensionnelle. Ainsi, la benzylamine est 1.000 fois moins active que la phényléthylamine et le même phénomène s'observe dans la série des phénylpropylamines. Mais, en outre, les substitutions alcoylées apportées sur chacun des deux atomes de carbone modifient l'intensité et la qualité de la réponse physiologique.

Quelles que soient les formes que prenne la fonction amine ou le reste aromatique, l'introduction d'un radical hydrocarboné sur le carbone β est toujours défavorable. L'effet hypertenseur de la phényl β méthyléthylamine est 1.000 fois inférieur à celui de la phényléthylamine et il en est de même pour les dérivés N méthylés correspondants.

Par contre les phénomènes sont plus complexes pour ce qui concerne les substitutions alcoylées apportées au carbone α . Dans ce dernier cas, il faudra tenir compte non seulement de la nature des substituants mais aussi des modifications structurales qu'a subi en même temps le squelette fondamental. Pour les phényl α méthylamines (phénylisopropylamines), le reste méthyle augmente l'activité tensionnelle à la condition toutefois que se trouve en même temps une fonction alcool secondaire en β et ceci aussi bien pour les amines diphénoliques que pour les monophénoliques ou les non phénoliques. L'augmentation de la condensation en carbone du reste alcoyle substitué en α est enfin suivie par une diminution des effets hypertenseurs puis leur inversion qui apparaît dès les radicaux n butyle et n amyle. On voit ainsi que l'alourdissement du carbone en α donne lieu à des phénomènes analogues à ceux observés dans les mêmes conditions au niveau de la fonction amine secondaire terminale.

Dans ce qui précède, les seules modifications apportées au noyau aromatique concernent le nombre et la place des fonctions phénols libres. Mais de nombreux composés chimiquement apparentés aux amines adrénérquiques diffèrent des précédents par l'introduction dans le cycle benzénique de substitutions autres que les phénols : fonctions acides libres ou estérifiées, amines, restes alcoyles, halogènes. D'une manière générale, les effets tensionnels de ces dérivés sont très diminués par rapport à ceux de leurs précurseurs non substitués.

Ainsi l'introduction d'une fonction acide libre en para dans la

phényléthylamine diminue 60 fois le pouvoir hypertenseur tandis que l'éthylester correspondant n'est que deux fois moins actif. Pareillement, la paraminophénylNméthyléthylamine est cinq fois moins active que le précurseur non aminé correspondant et il en est de même pour les catécholamines. Par contre, dans la série des amines non phénoliques, les phénomènes rapportés ne permettent pas de conclure aussi nettement.

Parmi les dérivés résultant de l'halogénéation dans le noyau aromatique, les dérivés chlorés et fluorés ont été décrits. L'introduction de ces halogènes dans la molécule est toujours suivie par une diminution des effets tenseurs et parfois par une augmentation notable de la toxicité. Par ailleurs, le remplacement dans l'adrénaline, la noradrénaline et l'isopropylnoradrénaline des deux fonctions phénols par deux atomes de chlore, conduit à des sympathomimétiques particuliers qui s'opposent plus ou moins complètement aux effets de certaines amines hypotensives (132 - 109 - 10 - 36) et leur importance pharmacodynamique sera soulignée plus loin. Quant aux dérivés iodés, seuls ceux de la synéphrine ont fait l'objet d'une étude physiologique (91-93). L'iodation en —3 (MIS) et la diiodation en -3:5 (DIS) conduisent à des composés dont les effets tensionnels globaux sont supérieurs à ceux du précurseur contrairement à ce qui a été signalé ci-dessus à propos des autres dérivés halogénés. En outre la durée de leur action est plus prolongée, ce qui exagère d'une façon nette la différence qui a été établie entre l'adrénaline dont le pouvoir tenseur est intense et fugace et la synéphrine moins pressive mais plus durable.

Enfin la méthylation d'une ou plusieurs fonctions phénols de même que l'introduction d'un ou plusieurs restes méthoxy dans le noyau benzénique modifient profondément le comportement des arylalkylamines qui les portent. Ainsi la β (diméthoxy-3:4 phényl) éthylamine n'est que très faiblement hypertensive et la β (hydroxy-4 méthoxy-3 phényl) β hydroxyNméthyléthylamine ou métanéphrine, 1.000 fois moins active que l'adrénaline, représenterait pour AXELROD (11-96-147-15-14-12-13) le premier stade de la principale voie métabolique de l'hormone médullosurrénalienne dans l'organisme.

La conclusion que l'on peut tirer de l'ensemble des travaux qui ont eu pour objet de relier l'activité tensionnelle à la structure des amines

biogènes fait apparaître que la molécule la plus appropriée à un effet tenseur maximum est représentée par la noradrénaline. Toutes les modifications apportées à sa formule constitutive provoquent une diminution de l'activité pressive, que ce soit la suppression des fonctions phénols et alcool ou les substitutions à l'azote et aux atomes de carbone de la chaîne latérale comme du noyau aromatique. En outre, les répercussions résultant d'une substitution dépendent, dans certains cas, des autres substitutions présentes en même temps dans le squelette fondamental. Mais, par ailleurs, il est depuis longtemps établi que, dans une même espèce animale, le même produit provoque des réponses différentes selon l'organe sur lequel il agit ; qu'un même organe réagit dans un sens ou dans un autre en fonction de modifications structurales en apparence minimales ; enfin qu'un même composé peut déterminer sur un même organe des réactions de sens opposé de sorte que l'effet global observé en sera, finalement, la résultante. Ainsi, en ne considérant que l'action sur les fibres lisses, l'adrénaline provoque une vaso-constriction au niveau des artères de petit et moyen calibre alors qu'elle se comporte en inhibiteur au niveau des bronches, de l'intestin et de l'utérus non gravide. Par ailleurs adrénaline et noradrénaline sont toutes deux hypertensives tandis que l'isopropylnoradrénaline (isoprénaline) est hypotensive alors qu'elle exerce des effets comparables à ceux des deux amines précédentes au niveau des bronches. Enfin, comme l'ont surtout montré HERMANN et ses collaborateurs (77-78) l'adrénaline fait preuve d'une double activité au niveau des fibres lisses artérielles : elle est à la fois hypotensive et hypertensive ; à faibles doses, c'est l'activité hypotensive qui se manifeste seule ; à doses moyennes ou élevées, c'est l'effet hypertenseur qui l'emporte.

L'ensemble de ces faits a rapidement amené les physiologistes à utiliser la notion de récepteurs spécifiques que l'on doit à EHRLICH et qui domine à l'heure actuelle toute la pharmacodynamie. Il est en effet logique de penser que, pour manifester leur action, les médiateurs chimiques et, d'une manière générale, les substances biologiquement actives doivent se fixer d'une façon réversible sur certaines molécules privilégiées situées dans un nombre limité de cellules de l'organe effecteur. Ces molécules particulières ont reçu le nom de récepteurs spécifiques et doivent satisfaire, pour ce qui nous intéresse, au moins deux conditions : être aisément accessibles pour expliquer la rapidité

de la réponse physiologique ; être de nature différente pour permettre de comprendre la pluralité des effets observés. Nous ne citerons ici que les deux hypothèses les plus récentes parmi toutes celles qui ont été proposées au sujet de la systématisation des récepteurs adrénérgiques (85).

AHLQUIST (1) distingue deux sortes de récepteurs qu'il appelle α et β et qui sont adoptés à l'heure actuelle par la majorité des auteurs.

Les récepteurs α seraient responsables de la vasoconstriction, de la contraction de la membrane nictitante ou de l'utérus gravide et de l'inhibition du tonus et des contractions des fibres intestinales. Les récepteurs β répondraient par la vasodilatation, l'inhibition de l'utérus non gravide et l'accélération du rythme et de la puissance des contractions cardiaques. Cette classification introduit une notion nouvelle puisqu'elle range, dans la même catégorie, des récepteurs capables de déterminer, selon l'organe considéré, un effet moteur ou un effet inhibiteur contrairement à tout ce qui avait été proposé jusqu'alors.

On peut penser que c'est pour pallier cette objection que FURCHGOTT (60) multiplia le nombre de ces récepteurs et en distingua quatre types :

— Les récepteurs α responsables de toutes les contractions des fibres lisses quel que soit l'organe où elles se trouvent situées.

— Les récepteurs β qui provoquent d'une part l'inhibition des fibres lisses autres que les fibres intestinales et, d'autre part, l'augmentation du rythme et de la puissance des contractions cardiaques.

— Les récepteurs γ qui réagissent par une activation de la glycogénolyse et une hyperlactacidémie.

— Les récepteurs δ qui sont particuliers aux fibres intestinales dont ils inhibent le tonus et la motricité. Très rapidement l'individualité de ces récepteurs devait être mise en doute, en particulier par AHLQUIST et LEVY (2) et FURCHGOTT, lui-même, devait reconnaître que les fibres intestinales se comportent comme si elles renfermaient à la fois des récepteurs de type α et de type β (61). Par ailleurs, il en est de même pour les récepteurs γ dont MAYER et MORAN (109-110) pensent avoir montré qu'ils sont du type β selon AHLQUIST.

En fait, aucune preuve cytologique, histologique ou biochimique n'a jamais pu être apportée sur l'existence réelle de ces récepteurs. Leur nature est inconnue et, de la même façon, les relations qui existent entre

l'intensité de la réaction substance active-récepteur et celle de la réponse enregistrée ne sont pas clairement définies (159). Toutefois, en ce qui concerne les récepteurs adrénérgiques, une preuve indirecte de leur réalité n'a été apportée que grâce à l'existence de substances naturelles ou de synthèse qui ont la propriété d'inhiber plus ou moins sélectivement certains effets du domaine adrénérgique. A l'heure actuelle on en distingue deux sortes selon qu'ils s'opposent aux effets du type α ou à ceux du type β .

Les inhibiteurs α modifient les réponses des effecteurs aux amines hypertensives soit en les annulant soit en les inversant (phénomène dit de « l'adréno-inversion »). En réalité, pour tous les inhibiteurs α actuellement connus, les phénomènes qu'ils déterminent sont beaucoup moins nets lorsqu'on excite les nerfs adrénérgiques et ils ne s'observent d'une façon indiscutable que sous l'effet des amines circulantes. Ces inhibiteurs sont très nombreux et se rencontrent soit parmi les substances naturelles : alcaloïdes de l'ergot de seigle (44) de certaines Rubiacées (135) soit parmi les composés de synthèse : dérivés aminés du benzo-1:4 dioxanne (30-57), β haloalkylamines telles que la dibénamine (121-122-123-124-125-126-127) et la dibenzylamine ou Phénoxybenzamine (144-68-67-75-6-7) enfin dérivés de la benzylimidazoline tels que la Tolazoline (73-79) et la Phentolamine (163-69).

Les inhibiteurs β s'opposent uniquement aux effets vasodilatateurs qu'ils annuleront d'une façon presque totale et prolongée. Alors que les précédents composés sont très nombreux et appartiennent à des familles chimiques fort différentes, les inhibiteurs β sont en nombre restreint et pour le moment, présentent une grande unité chimique. Ce sont les analogues -3:4 dichlorés de l'adrénaline, de la noradrénaline et de l'isopropylnoradrénaline (respectivement désignés par les sigles DCA, DCE et DCI). Ils ont fait l'objet d'un certain nombre de travaux qui permettent de conclure à leur efficacité spécifique sur les fibres lisses alors que les résultats sont moins concluants en ce qui concerne les effets métaboliques ou cardiaques des médiateurs adrénérgiques naturels ou de synthèse (132-109-10-36).

OBJET DU TRAVAIL ET PLAN DE L'EXPOSÉ

Le comportement des dérivés iodés de la synéphrine et surtout celui du dérivé -3:5 diiodé (DIS) est original sur plusieurs points. Il a amené naturellement à poser la question de savoir si ces phénomènes sont particuliers à la synéphrine ou s'ils peuvent s'observer de la même façon pour d'autres sympathomimétiques p.monophénoliques. Dépendent-ils uniquement de la fonction phénol comme nous avons été amenés à le supposer ou varient-ils en même temps que les autres modifications structurales apportées aux différents éléments de la chaîne latérale ?

C'est pour essayer de répondre à ces questions que nous avons poursuivi des recherches dans cette direction. Nous avons réalisé la synthèse des dérivés -3:5 diiodés d'un certain nombre de p.hydroxy-phényl alcoylamines ne différant entre elles que par la nature des substitutions fixées au niveau des carbones α et β ou de l'azote aminé et présentant soit des propriétés hypertensives soit des propriétés hypotensives. En possession de ces nouveaux composés, nous avons comparé, à molarité égale, leurs effets tensionnels généraux à ceux de leurs précurseurs non iodés. Dans chaque cas, nous avons cherché à déterminer la part qui revient à l'activité vasoconstrictrice périphérique et celle qui est à imputer aux répercussions cardiaques que peut présenter le produit. Pour certains d'entre eux, nous avons étudié en outre leurs comportements sur les échanges respiratoires car cette activité biologique particulière occupe une place importante parmi celles qui caractérisent les amines adrénérgiques et semble, de plus, avoir été peu étudiée pour ce qui concerne les substances de synthèse.

Aussi l'exposé qui va suivre comprendra essentiellement deux parties. Dans la première, nous décrirons les procédés qui nous ont permis de préparer et de caractériser analytiquement les différents dérivés -3:5 diiodés. Dans la seconde, réservée à l'étude pharmacodynamique, nous rendrons compte des résultats que nous avons obtenus en comparant les activités biologiques des dérivés halogénés à celles de leur précurseur et en mettant en œuvre un certain nombre de tests physiologiques classiques. Puis nous discuterons les phénomènes observés et proposerons des hypothèses qui permettent peut-être d'interpréter l'essentiel de ce qui paraît résulter de nos recherches.

PREMIÈRE PARTIE

SYNTHÈSES ET CARACTÉRISTIQUES ANALYTIQUES

L'iodation des phénols est un problème résolu depuis longtemps et de nombreuses méthodes ont été proposées. Parmi celles-ci, la plus généralement utilisée consiste à faire réagir l'iode en solution aqueuse ou alcoolique sur le phénol en milieu alcalin (84-141). Comme il est presque de règle en série aromatique, le mécanisme réactionnel est celui d'une substitution électrophile qui devrait donc être catalysée par les acides protoniques forts ou les acides aprotoniques selon LEWIS. Mais, dans le cas particulier de l'iodation des phénols, la substitution a souvent avantage à être catalysée par une base dont le rôle consiste à arracher, non pas un ou plusieurs des hydrogènes juxtacycliques, mais l'hydrogène fonctionnel. Dans de telles conditions, en effet, l'anion mésomère obtenu est plus nucléophile qu'il ne l'est dans le phénol correspondant (158-107). Différentes bases ont été utilisées dans ce but. La soude, elle-même, présente l'inconvénient de favoriser la formation d'aristols. Ce risque n'existe pas si on emploie l'ammoniaque ou des bases organiques faibles telles que l'éthylamine (38).

L'iodation directe en milieu ammoniacal plus ou moins concentré a fait l'objet d'assez nombreuses publications et le caractère général de ce mode opératoire a été signalé par DATTA (45) qui a pu obtenir dans de telles conditions un grand nombre d'iodophénols substitués ou non. Cette méthode a été choisie par HARINGTON (71) pour l'iodation de la tyrosine et nous a permis de préparer les iodo-synéphrines (113-115). Contrairement à ce que pensait avoir établi LI (103) on peut facilement diriger la formation préférentielle des différents dérivés possibles en jouant sur les quantités d'iode mises en jeu. Comme l'ont montré les études radiochromatographiques de l'halogénéation réalisée au moyen

d'une solution éthanolique d'iode marqué par ^{131}I (138-113-115) le dérivé diiodé se forme régulièrement seul à partir de quatre atome-grammes d'iode pour une molécule de phénol.

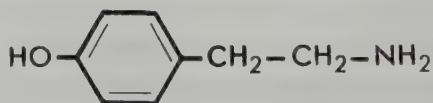
Les atomes d'iode ne peuvent se fixer qu'en position —3 et —5 car le groupement phénol libre crêt des centres nucléophiles en o,o' et p et cette dernière position est occupée par la chaîne latérale aliphatique dont le pouvoir orientateur propre est beaucoup plus faible. La substitution en —2 et —6 est ainsi exclue et ceci d'autant plus que ROCHE et MICHEL (139) ont pu montrer que l'iodation directe de la phénylalamine est impossible en utilisant cette méthode. Enfin la fixation des atomes d'iode au niveau de la chaîne latérale ne peut intervenir qu'en élevant la température et en présence de certains catalyseurs (46). La place occupée par les halogènes paraît donc sans équivoque. C'est bien ce qu'a confirmé une réaction analytique spécifique des o,o' diiodophénols et qui est couramment utilisée pour l'identification des hormones thyroïdiennes, de leurs nombreux analogues structuraux et de certains de leurs précurseurs.

C'est en partant de ces considérations que nous avons préparé les dérivés -3:5 diiodés d'un certain nombre de p.hydroxyphényl alcoylamines qui ne diffèrent entre elles que par la nature de leur chaîne latérale.

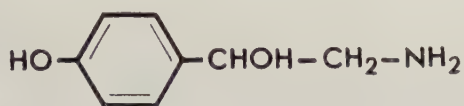
RECHERCHES PERSONNELLES

Les amines qui ont servi de base à ce travail sont au nombre de douze et nous leur avons affecté des sigles inspirés de leur dénomination commune internationale ou, à défaut, de leur nom déposé le plus courant. Ces différents composés seront classés en fonction de la complication progressive de leur chaîne latérale qui, dans tous les cas, ne comportent que deux atomes de carbone séparant la fonction amine du noyau aromatique. Nous aurons ainsi successivement :

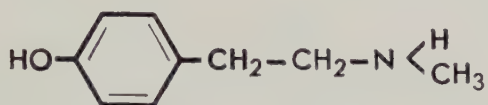
1 — β (hydroxy-4 phényl) éthylamine ou Tyramine (Ta)



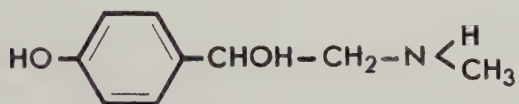
2 — β (hydroxy-4 phényl) β hydroxyéthylamine ou Norsynéphrine (NS)



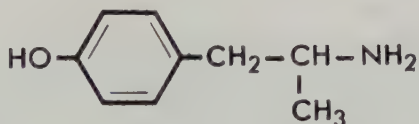
3 — β (hydroxy-4 phényl) N méthyléthylamine ou N méthyltyramine (MTa)



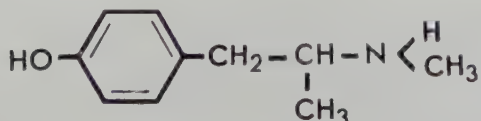
4 — β (hydroxy-4 phényl) β hydroxy N méthyléthylamine ou Synéphrine (nom déposé : Sympathol) (S)



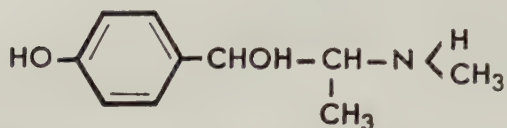
5 — β (hydroxy-4 phényl) α méthyléthylamine ou p.hydroxyamphétamine ou Parédrine (P)



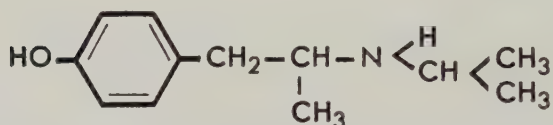
6 — β (hydroxy-4 phényl) α méthyl N méthyléthylamine ou N méthylparédrine (nom déposé : Pressitan) (MP)



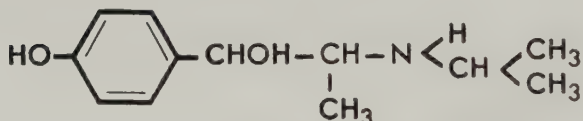
- 7 — β (hydroxy-4 phényl) β hydroxy α méthyl N méthyléthylamine ou Suprifène (SU)



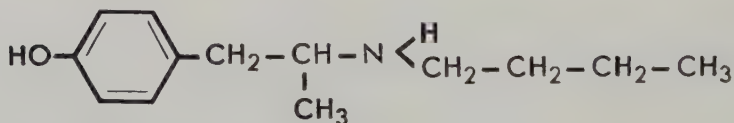
- 8 — β (hydroxy-4 phényl) α méthyl N isopropyléthylamine ou N isopropylparédrine (PP)



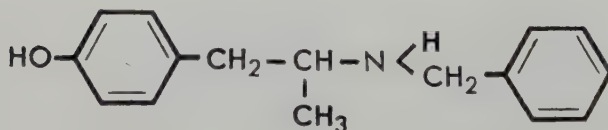
- 9 — β (hydroxy-4 phényl) β hydroxy α méthyl N isopropyléthylamine ou N isopropylsuprifène (SUP)



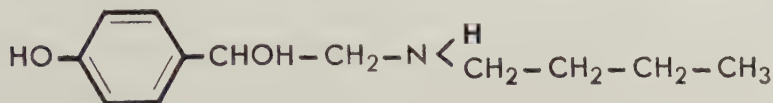
- 10 — β (hydroxy-4 phényl) α méthyl N butyléthylamine ou N butylparédrine (BP)



- 11 — β (hydroxy-4 phényl) α méthyl N benzylparédrine ou N benzylparédrine (BZP)



12 — β (hydroxy-4 phényl) β hydroxy N butyléthylamine ou N butyl-norsynéphrine (nom déposé : Vasculat) (BS).



Tous ces précurseurs sont des racémiques par compensation et nous tenons à remercier ici les Laboratoires SMITH, KLINE et FRENCH, WINTHROP, BOEHRINGER, GEIGY et ALLARD qui ont bien voulu mettre à notre disposition des échantillons de ces différentes amines et ont ainsi grandement facilité la réalisation du travail que nous nous étions proposé.

La préparation des dérivés -3:5 diiodés de deux de ces substances a fait l'objet de publications antérieures : la -3:5 diiodosynéphrine (113-115) et la -3:5 diiodotyramine (94-140). Aussi, ne seront décrites ici que les synthèses des autres dérivés. Elles ont été réalisées en faisant agir uniformément quatre atome-grammes d'iode sur une molécule-gramme de phénol dissoute suivant le cas dans un mélange [ammoniaque ($d = 0,90$), eau] ou [ammoniaque ($d = 0,90$), eau, éthanol à 95°]. Dans la très grande majorité des cas, le dérivé diiodé s'insolubilise de lui-même au cours de la réaction qui est conduite de bout en bout à la température du laboratoire et sous agitation circulaire. Le dérivé diiodé, isolé par centrifugation ou par succion, est lavé à l'eau bisulfitée pour éliminer l'iode excédentaire puis à l'eau distillée froide. La purification est, sauf dans quelques cas particuliers, réalisée en dissolvant le précipité brut dans le minimum de soude diluée puis en le reprécipitant par passage d'un courant prolongé de CO_2 . Les bases ainsi obtenues se sont avérées difficiles à recristalliser dans les solvants habituellement utilisés dans ce but. La présence des atomes d'iode leur communique en effet des caractères de solubilité très limités et les seuls solvants dans lesquels ces composés se dissolvent ne permettent pas une reprécipitation ultérieure. Aussi avons-nous procédé à la formation des picrates qui sont couramment utilisés pour la purification et l'identification analytique de nombreuses amines. Pour ce faire nous avons mis en œuvre la technique opératoire indiquée par VOGEL (162). Les dérivés diiodés étant insolubles dans l'eau à chaud comme à froid, leur dissolution est d'abord

réalisée en milieux chlorhydrique ou acétique dilué et pour ceux dont la dissolution est trop difficile dans ces conditions, nous avons opéré en milieu éthanolique dilué et après addition de quelques gouttes HCl 2 N. La précipitation du picrate est alors effectuée au moyen d'un volume excédentaire (environ 25%) d'une solution saturée d'acide picrique recristallisé deux fois dans l'éthanol bouillant. Le plus souvent un abondant précipité à aspect floconneux ou cristallin se forme immédiatement. Dans le cas contraire, le mélange est abandonné au repos puis agité vigoureusement; la précipitation se produit alors régulièrement. Les picrates bruts ainsi obtenus sont lavés à deux reprises avec le minimum d'eau distillée froide puis sont recristallisés deux fois dans l'acide acétique cristallisable. Ils se dissolvent alors facilement à l'ébullition puis reprécipitent par refroidissement en donnant des produits toujours bien cristallisés et brillamment colorés en jaune à jaune orange. Après centrifugation, lavage dans quelques ml d'eau distillée froide et séchage, les formes cristallines sont observées à la loupe binoculaire, les points de fusion sont déterminés au bloc KOFFLER et il est procédé aux analyses élémentaires quantitatives.

Nous décrirons dans un premier temps, les modes opératoires détaillés qui ont été mis en œuvre pour la préparation et la purification des différents dérivés -3:5 diiodés faisant l'objet de ce travail.

1. — β (hydroxy-4 diiodo -3:5 phényl) β hydroxyéthylamine ou diiodo -3:5 norsynéphrine - (DINS).

Iodation — 1 mmole de norsynéphrine (153 mg de la base ou 190 mg du chlorhydrate) est dissoute dans un mélange de 4 ml H₂O distillée et 7 ml NH₄OH (d = 0,90). On ajoute alors 4,5 matg d'iode finement pulvérisé et dissous dans 15 ml d'éthanol à 95°. La solution iodée est additionnée goutte à goutte, sous agitation circulaire constante et à la température du laboratoire. La décoloration de la solution iodée est instantanée puis il apparaît à la longue un précipité blanc jaune qui se sédimente facilement tandis que la solution surnageante reste fortement colorée en brun-rouge. Cette opération dure 30 minutes puis l'agitation est poursuivie pendant 15 minutes. Au cours de ce dernier temps, la coloration de la phase liquide diminue peu à peu sans disparaître complètement. Le précipité recueilli par centrifugation est lavé dans 2 ml d'eau distillée froide additionnée de quelques gouttes d'une solution saturée de bisulfite

de sodium pour éliminer les petites quantités d'iode qui pourraient exister encore à l'état libre. Après un second lavage à l'eau distillée, le précipité est séché sous vide et sur P_2O_5 pendant 24 heures. Il pèse 250 mg (rendement 64% à partir de la norsynéphrine base).

Purification et recristallisation. Le produit brut ainsi obtenu est blanc à chamois, insoluble dans l'eau, soluble dans ClH dilué et très soluble dans la soude diluée. La totalité est mise en suspension dans 5 ml d'eau distillée et dissoute à l'état de phénate par addition de quelques gouttes $NaOH$ 2 N. Après avoir éliminé par centrifugation un léger insoluble coloré en brun, le phénol est reprécipité par un passage lent et prolongé de CO_2 jusqu'à obtenir un pH voisin de 8,5-8. Avant même que ce pH soit atteint, il se forme un précipité blanc, à aspect moiré et qui se sédimente facilement. Centrifugé, lavé deux fois avec quelques ml H_2O distillée et séché comme plus haut il pèse 190 mg (rendement 78%). $pF = + 176^\circ C$ (Koffler, température non corrigée). $I\% = 61,3$ (théorique 62,7%).

Une partie aliquote du composé brut ainsi obtenu (environ 200 mg) est mise en suspension dans 5 ml d'eau distillée puis dissoute par addition de 2 à 3 gouttes CH_3COOH cristallisable. Par addition de 6,54 ml de la solution picrique, il se forme un abondant précipité jaune soufre qui se rassemble en gros amas constitués par de courtes aiguilles brillantes. Après recristallisation dans CH_3COOH cristallisable, on obtient de longues aiguilles aciculées soyeuses, isolées ou groupées en gerbes irrégulières et de taille importante. $pF = + 192^\circ C$. L'analyse fournit les résultats suivants :

$C_{15} H_{12} O_9 N_4 I_2$	PM = 634
théorique	trouvé
C = 26,49 %	26,3 %
H = 1,88 %	1,75 %
N = 8,82 %	8,4 %
I = 40,0 %	39,5 %

2. — β (hydroxy-4 diiodo-3:5 phényl) N méthyléthylamine ou diiodo-3:5 N méthyltyramine (DIMITa).

Iodation — Une mmole de N méthyltyramine (soit 151 mg de la base ou 187,5 mg du chlorhydrate) est dissoute dans 3 ml d'eau distillée additionnés de 7 ml NH_4OH ($d = 0,90$). La dissolution est totale même après

agitation prolongée. On ajoute alors 4,5 matg d'iode finement pulvérisé (571,5 mg) dissous dans 10 ml C_2H_5OH 95". L'iodation démarre moins rapidement qu'avec le composé précédent : la solution iodée ne se décolore pas instantanément mais, pendant les dix premières minutes, la teinte du milieu réactionnel reste fortement colorée. Puis avec le temps la réaction s'accélère, la phase liquide vire au jaune-brun tandis qu'apparaît un fin précipité. La totalité de la solution iodante est ajoutée en 30 minutes puis l'agitation est poursuivie pendant 15 minutes, temps au bout duquel la couche surnageante apparaît colorée en rouge-brun tandis que se sédimente un précipité assez coloré. Il est centrifugé, lavé à l'eau bisulfitée puis deux fois à l'eau distillée froide. Séché, il pèse 310 mg (rendement 70% calculé à partir de la N méthyltyramine base).

Purification et recristallisation — Le précipité brut est peu soluble dans ClH dilué et à froid et dans la soude diluée. La totalité est mise en suspension dans 10 ml d'eau distillée et, après addition de 0,5 ml NaOH 5 N, la plus grande partie est solubilisée sous forme de phénate. Il reste, après centrifugation, un léger insoluble fortement coloré tandis que le liquide surnageant, coloré en jaune clair, reprécipite facilement par CO_2 alors même que le pH du milieu reste encore très alcalin. Après centrifugation, lavages à l'eau distillée froide et séchage, le produit purifié apparaît sous la forme d'une poudre chamois pesant 210 mg (rendement 68% à partir du composé brut). Le point de fusion est mal défini. $I\% = 61,9$ (théorique 63,02).

La base, mise en suspension dans l'eau distillée, est solubilisée sous forme de chlorhydrate par addition de 2 à 3 gouttes HCl 2N. Après élimination par centrifugation d'un très léger insoluble, la précipitation par la solution picrique fournit un abondant précipité qui, recristallisé dans l'acide acétique, se présente en courtes et fines aiguilles, de couleur jaune orangée et présentant un aspect caractéristique en « tas d'épingles » $pF = + 200^\circ C$ (température non corrigée). Le dosage des éléments organogènes fournit les résultats suivants :

$C_{15} H_{14} O_8 N_4 I_2$	PM = 632
théorique	trouvé
C = 28,48 %	= 28,6 %
H = 2,21 %	= 2,1 %
N = 8,86 %	= 8,6 %
I = 40,18 %	= 39,8 %

3. — β (hydroxy-4 diiodo- 3:5 phényl) α méthyléthylamine ou diiodo- 3:5 parahydroxyamphétamine ou diiodo- 3:5 parédrine (DIP).

Iodation — Une mmole de parédrine base (soit 230 mg du bromhydrate ou 149 mg de la base) est dissoute dans 7 ml NH_4OH ($d = 0,90$) additionnés de 4 ml d'eau distillée. On ajoute alors goutte à goutte 4,5 matg d'iode finement pulvérisé et dissous dans 15 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ à 95° C. L'iodation se déroule dans de très bonnes conditions, la décoloration de la solution iodante est pratiquement instantanée et au bout de 15 minutes seulement, la phase liquide du milieu réactionnel prend une teinte jaune qui fonce peu à peu. En même temps apparaît un précipité blanc et qui se forme par la suite de plus en plus vite. La solution iodante est ajoutée en 20 minutes puis l'agitation circulaire est poursuivie pendant 10 minutes. Le précipité centrifugé, lavé à l'eau bisulfitée, puis à l'eau distillée, est séché. Il pèse 107 mg (rendement 72% à partir de la parédrine base).

Purification et recristallisation. — Le produit brut qui se présente sous l'aspect d'une poudre blanche est facilement soluble dans la soude très diluée. Il est mis en suspension dans 15 ml d'eau distillée puis dissous par addition de 1,25 ml NaOH 2N. Un léger insoluble coloré en gris est éliminé par centrifugation puis le phénol est déplacé par CO_2 . Il se forme rapidement un précipité blanc qui se sédimente très vite et apparaît le plus lourd des dérivés diiodés préparés au cours de ce travail. Lavé à deux reprises à l'eau distillée froide et séché il pèse 70 mg (rendement 65% à partir du produit brut). $pF = + 196^\circ \text{C}$ $I\% = 61,3$ (théorique = 63,02).

La précipitation du picrate est réalisée en milieu très faiblement chlorhydrique où la base se dissout complètement. Le picrate brut se présente en très courtes aiguilles associées en gros amas non caractéristiques. Après recristallisation acétique, il se forme de longues aiguilles soyeuses jaune-orangé. Examinées au microscope, elles apparaissent plates, de forme irrégulière et disposées en tas d'épingles. $pF = + 210^\circ \text{C}$. L'analyse quantitative donne les résultats suivants :

$\text{C}_{15} \text{H}_{14} \text{O}_8 \text{N}_4 \text{I}_2$	PM = 632
théorique	trouvé
C = 28,48 %	= 28,5 %
H = 2,21 %	= 2,4 %
N = 8,86 %	= 8,4 %
I = 40,18 %	= 39,6 %

4. — β (hydroxy-4 diiodo-3:5 phényl) α méthyl N méthyléthylamine ou diiodo-3:5 N méthylparédrine (DIMP).

Iodation. — 6 mmole de méthylparédrine (990 mg de la base ou 1,284 g du sulfate neutre) sont mis en suspension dans 15 ml C_2H_5OH à 95° et 45 ml NH_4OH ($d = 0,90$). Après agitation, la plus grande partie du produit initial passe en solution mais il reste une petite quantité non solubilisée et qui ne gêne aucunement la suite de la synthèse. On ajoute alors, dans les conditions habituelles 27 matg d'iode finement pulvérisé (3,80 g) dissous dans 50 ml d'éthanol à 95°. Au début de l'iodation il apparaît une teinte foncée fugace pendant que la N méthylparédrine passe entièrement en solution puis la décoloration de la solution iodante devient de plus en plus rapide. Au bout d'une quinzaine de minutes il apparaît un précipité jaune clair qui se sédimente facilement à l'arrêt de l'agitation. L'addition de la solution iodée dure 45 minutes puis on poursuit l'agitation pendant 15 minutes, temps au bout duquel la phase liquide du milieu réactionnel est encore colorée en brun-rouge. Le précipité recueilli par succion est lavé à l'eau bisulfitée puis à deux reprises par 5 ml d'eau distillée froide. Séché, il pèse 1,586 g (rendement 63% calculé à partir de la N méthylparédrine base).

Purification et recristallisation. — La méthode habituellement utilisée pour extraire le phénol par dissolution dans la soude diluée puis reprécipitation par ClH (à l'état de chlorhydrate) ou par CO_2 (à l'état de base) ne peut être utilisée. En effet, le produit brut est très peu soluble dans la soude diluée au contraire de ce qui se passe habituellement dans cette série : une grande partie fortement colorée reste insoluble quelle que soit la quantité et la concentration de la soude utilisée (jusqu'à $NaOH$ 5N) et ne peut se dissoudre dans l'eau distillée même en grand excès. De toutes façons, le dosage d'iode effectué sur le phénol déplacé de sa solution de phénate par CO_2 est toujours déficitaire. Aussi avons-nous procédé directement à la recristallisation du produit brut. La totalité est mise en suspension dans 15 ml d'eau bouillante dans lesquels aucune solubilisation n'est observable. Par contre, le produit se solubilise facilement par addition de 5 ml ClH 2N bouillant. L'ébullition est poursuivie après addition d'une petite quantité de charbon animal. Après filtration à chaud, un précipité cristallin peu coloré se forme rapidement par refroidissement. Lavé à deux reprises dans 3 ml d'eau

distillée froide et séché, il pèse 1,210 g (rendement 76% calculé à partir du produit brut). $pF = + 152^{\circ} C$. $I\% = 55,2$ (théorique = 56).

Le composé a été également recristallisé sous forme de picrate, la base étant solubilisée en milieu acétique très dilué. Brut, le picrate se présente en fines aiguilles associées en mâcles très régulières. Après recristallisation il apparaît de longues aiguilles plates, à contours irréguliers, isolées ou rassemblées en arborescences ressemblant à des « branches de genêt ». $pF = + 190^{\circ} C$. Analyse :

$C_{16} H_{16} O_8 N_4 I_2$	PM = 646
théorique	trouvé
C = 29,60 %	= 30,2 %
H = 2,47 %	= 2,8 %
N = 8,66 %	= 8,5 %
I = 39,31 %	= 39,0 %

5. — β (hydroxy-4 diiodo-3:5 phényl) β hydroxy α méthyl N méthyléthylamine ou diiodo-3:5 méthylsynéphrine (DISU).

Iodation. — 20 mmole de méthylsynéphrine (3,62 g de la base ou 4,35 du chlorhydrate) sont dissous dans 50 ml d'eau distillée additionnés de 140 ml NH_4OH ($d = 0,90$). Aucune précipitation ni changement de coloration ne se produisent même près agitation prolongée. On ajoute alors 90 matg I_2 finement pulvérisé (11,43 g) dissous dans 150 ml C_2H_5OH à 95° . La solution iodante se décolore rapidement pour donner, au bout de quelques minutes, une coloration jaune qui fonce peu à peu pour prendre la teinte habituellement observée dans toutes ces synihèses. Un précipité peu coloré et qui se sédimente facilement apparaît dès que le tiers de la solution iodée a été utilisé. L'addition de cette dernière est réalisée en 45 minutes puis on poursuit l'agitation pendant 15 minutes. Le précipité recueilli, lavé à l'eau bisulfitée puis à deux reprises par l'eau distillée, est séché ; il pèse 5,63 g (rendement 65%, calculé à partir de la méthylsynéphrine base).

Purification et recristallisation. — Le produit brut ainsi obtenu se présente sous l'aspect d'une poudre presque blanche, insoluble dans l'eau distillée à froid comme à chaud, facilement soluble dans l'acide acétique même très dilué, difficilement soluble dans HCl dilué. Il est mis en suspension dans 20 ml d'eau distillée et dissous sous forme de phénate par addition du minimum $NaOH$ 2 N gouttes à gouttes et sous agi-

tation constante. Après élimination d'un très discret insoluble, le phénol est reprécipité par passage d'un courant prolongé CO_2 . Le précipité ainsi obtenu est lavé à deux reprises à l'eau distillée (5 ml). Séché, il pèse 4,78 g (rendement 85%, calculé à partir du produit brut). Il est recristallisé sous forme de chlorhydrate dans les mêmes conditions que la diiodo-3:5 méthylparédrine : mise en suspension dans 20 ml d'eau distillée bouillante, dissolution au moyen de quelques gouttes HCl 2N, décoloration au noir animal, filtration à chaud. Par refroidissement il apparaît lentement de gros cristaux brillants et à aspect saccharoïde. Lavés deux fois à l'eau distillée froide (5 ml) et séchés, ils pèsent : 3,33 g (rendement 70%, à partir de la méthylsynéphrine base). $pF = + 186^\circ$ (température non corrigée). $I\% = 58,9$ (théorique = 58,63).

Le composé a été également recristallisé sous forme de picrate et en milieu acétique très dilué. Brut, il se sédimente très facilement en courtes aiguilles fines, associées en oursins réguliers et qui se réunissent en gros amas visibles à l'œil nu. Après la recristallisation habituelle, le picrate se présente sous le même aspect mais les oursins sont plus lâches et sont formés aux dépens d'un nombre moins élevé d'aiguilles. $pF = + 190^\circ \text{C}$. Analyse :

$\text{C}_{16} \text{H}_{16} \text{O}_9 \text{N}_4 \text{I}_2$	PM = 662
théorique	trouvé
C = 29,00 %	28,8 %
H = 2,41 %	2,8 %
N = 8,45 %	8,6 %
I = 38,30 %	38,4 %

6. — β (hydroxy-4 diiodo-3:5 phényl) α méthyl N isopropyléthylamine ou diiodo-3:5 isopropylparédrine (DIPP).

Iodation. — Une mmole d'isopropylparédrine (soit 274 mg du bromhydrate correspondant à 193 mg de la base) est dissoute dans 3 ml d'eau distillée additionnés de 7 ml NH_4OH ($d = 0,90$). La dissolution est immédiate et la base ne reprécipite pas même après agitation prolongée. On ajoute alors 4,5 matg d'iode finement pulvérisé (571 mg) et dissous dans 15 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ à 95° . L'iodation, comme il paraît de règle lorsque le composé ne comporte pas de fonction alcool secondaire en β , se déroule lentement au début de l'addition de la solution iodante (la teinte noire, caractéristique de l'iodure d'azote, ne disparaît que lente-

ment) puis, peu à peu, la réaction s'accélère tandis que la phase liquide prend une teinte jaune virant de plus en plus au jaune-brun. La précipitation spontanée du dérivé diodé se produit plus tardivement qu'avec les autres composés et donne naissance à un produit très peu coloré et qui se sédimente facilement. Centrifugé, lavé à l'eau bisulfitée puis à l'eau distillée froide et séché, il pèse 380 mg (rendement 85% calculé à partir de l'isopropylparédrine base).

Purification et recristallisation. — Le produit brut ainsi obtenu est facilement soluble dans la soude diluée. La totalité est mise en suspension dans 15 ml d'eau distillée puis on ajoute, en remuant constamment, 2 ml NaOH 2 N. Un léger insoluble jaunâtre étant éliminé par centrifugation, le déplacement du phénol par un courant lent et prolongé de CO_2 donne naissance à un produit pulvérulent à grains très fins et qui apparaît parfaitement blanc. Lavé et séché il pèse 242 mg (rendement 63% calculé à partir du produit brut). $pF = + 112^\circ \text{C}$ (température non corrigée). $I\% = 55,9$ (théorique = 57,08).

La précipitation du picrate est réalisée en milieu acétique très dilué et fournit de gros flocons colorés en jaune-orangé formés de fines et très courtes aiguilles. Après recristallisation dans CH_3COOH bouillant, le picrate se présente sous l'aspect de fines aiguilles aciculées associées en oursins ou en branches de genêt et fondant à $+ 175\text{-}176^\circ \text{C}$ après un début de fusion pâteuse qu'on observe à $+ 88^\circ \text{C}$. Analyse :

$\text{C}_{18} \text{H}_{20} \text{O}_8 \text{N}_4 \text{I}_2$	PM = 674
théorique	trouvé
C = 32,04 %	= 31,85 %
H = 2,96 %	= 2,8 %
N = 8,30 %	= 8,25 %
I = 37,68 %	= 37,20 %

7. — β (hydroxy-4 diiodo-3:5 phényl) β hydroxy α méthyl N méthyléthylamine ou diiodo-3:5 isopropylsuprifène (DISUP).

Iodation. — Une mmole de N isopropylsuprifène (soit 245,5 mg du chlorhydrate ou 209 mg de la base) est dissoute dans 3 ml d'eau distillée additionnés de 7 ml NH_4OH ($d = 0,90$). La solution reste totale même après agitation circulaire prolongée. On ajoute alors 4,5 matg d'iode finement pulvérisé (571,5 mg) et dissous dans 15 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ à 95°C . Une teinte noire fugace se forme chaque fois qu'une goutte de la solution iodante

est ajoutée puis le milieu réactionnel prend peu à peu une teinte jaune pâle. Au bout de 10 minutes, un précipité blanc laiteux se forme, abondant dès son apparition. L'addition de la solution éthanolique d'iode dure 20 minutes puis on poursuit l'agitation pendant 10 minutes. Après lavage à l'eau bisulfitée puis à l'eau distillée et séchage, le précipité est pratiquement incolore et pèse 330 mg (rendement 71% par rapport au N isopropylsuprifène base).

Purification et recristallisation. — Le produit brut est mal soluble dans la soude 5 N même en grand excès et, comme nous l'avons observé à propos de la synthèse de la diiodo-3:5 N méthylparédrine, le phénol déplacé de sa solution de phénate par un courant de CO_2 présente toujours un important déficit en iode (49,9% au lieu de 55,09%). La recristallisation sous forme de chlorhydrate en milieu aqueux est également impossible car le dérivé diodé brut est très facilement soluble à froid dans ClH très dilué (3 gouttes ClH 2 N dans 1,5 ml d'eau distillée).

Aussi, le produit est-il purifié et recristallisé en utilisant un mode opératoire différent. 200 mg du produit brut sont dissous à chaud dans 10 ml d'eau distillée additionnée de 1,5 ml ClH 2 N. Un très discret insoluble est éliminé par centrifugation et la solution a un aspect légèrement opalescent. On ajoute alors goutte à goutte NH_4OH ($d = 0,90$) jusqu'à $\text{pH} = 10$. La précipitation de la base est très rapide et donne naissance à un produit à aspect cristallin. Lavé avec 2 ml d'eau froide et séché, il pèse 146,5 mg (rendement 73% par rapport au produit brut). La totalité de ce précipité est dissoute à chaud dans 40 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ absolu. Après centrifugation qui élimine un très léger insoluble, on fait arriver sur la solution des vapeurs ClH concentré jusqu'à pH franchement acide. La solution est alors abandonnée bouchée et à l'obscurité pendant quatre à cinq jours. Un précipité parfaitement cristallisé apparaît peu à peu ; lavé avec 2 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ absolu et séché, il pèse 65 mg (rendement 44% à partir de la base). $\text{pF} = + 123^\circ \text{C}$ (Koffler, température non corrigée). $\text{I}\% = 50,8$ (théorique = 51,05).

Les quantités initiales de composé dont nous disposions ne nous ont pas permis de le caractériser analytiquement par son picrate.

8. — β (hydroxy-4 diiodo-3:5 phényl) α méthyl N butyléthylamine ou diiodo-3:5 N butylparédrine (DIBP).

Iodation. — Une mmole de n butylparédrine (soit 288 mg du brom-

hydrate ou 207 mg de la base) est mise en suspension dans un mélange de 3 ml d'eau distillée, 7 ml NH_4OH ($d = 0,90$) et 3 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ à 95° . La solution n'est que partielle et il persiste, même après agitation prolongée, quelques gros fragments à aspect cailleboté. On ajoute alors 4,5 matg d'iode finement pulvérisé (571,5 mg) dissous dans 15 ml éthanol à 95° . L'iodation se déclenche lentement au début de l'opération : la décoloration de la solution iodante n'est pas immédiate et le milieu liquide prend une teinte brune tandis que les parties insolubles se colorent en noir. 2 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ à 95° sont alors ajoutés ce qui entraîne une solubilisation presque complète. L'iodation évolue alors plus rapidement et il apparaît peu à peu un précipité abondant coloré en jaune. Centrifugé, lavé à l'eau bisulfitée, puis deux fois à l'eau distillée froide et séché, il pèse 340 mg (rendement 74% par rapport à la n butylparédrine base). $pF = + 178^\circ \text{C}$. $I\% = 54,3$ (théorique = 55,55).

Purification et recristallisation. — Le dérivé diiodé brut ainsi obtenu est très peu soluble à froid dans ClH et CH_3COOH dilués, soluble dans CH_3COOH cristallisable, insoluble dans $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ à 95° à froid et facilement soluble dans l'éthanol à 95° additionné de quelques gouttes HCl 2 N.

La solubilité du précipité brut dans la soude diluée étant difficile, la purification du produit est réalisée par formation de son picrate en milieu éthanolique dilué (1/3 v/v) et après addition de quelques gouttes HCl 2 N. La précipitation n'est pas immédiate et il apparaît un produit gommeux qui prend peu à peu un aspect cristallin après grattage prolongé. Le picrate brut apparaît constitué par de petits cristaux associés en gros amas irréguliers. Après recristallisation dans l'acide acétique cristallisable, on obtient de courtes aiguilles de couleur jaune orangée et fondant à $+ 202^\circ \text{C}$. Analyse :

$\text{C}_{19} \text{H}_{32} \text{O}_8 \text{N}_4 \text{I}_2$	PM = 688
théorique	trouvé
C = 33,13 %	= 33,0 %
H = 2,90 %	= 2,7 %
N = 8,13 %	= 8,0 %
I = 36,91 %	= 36,3 %

9. — β (hydroxy-4 diiodo-3:5 phényl) α méthyl N benzyléthylamine ou diiodo-3:5 N benzylparédrine (DIBzP).

Iodation. — Une mmole Benzylparédrine (241 mg de la base ou 322 mg du bromhydrate) est mise en suspension dans 3 ml d'eau dis-

tillée où aucune dissolution ne paraît se produire. On ajoute alors 7 ml NH_4OH ($d = 0,90$) puis 5 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ à 95°. La dissolution n'est pas complète et il persiste quelques grumeaux blancs. Par addition de la solution éthanolique d'iode (4,5 matg d'Iode soit 571,5 mg dissous dans 15 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ à 95°), la partie insoluble disparaît très rapidement dès les premières gouttes. La solution iodante ajoutée gouttes à gouttes se décolore très rapidement et il apparaît peu à peu une teinte jaune persistant et qui vire au brun-rouge. Pendant toute cette opération, qui dure 30 minutes, aucun précipité ne se forme. Tout l'iode étant mis en œuvre l'agitation est continuée pendant 15 minutes au cours desquelles la coloration du milieu diminue comme à l'habitude sans disparaître complètement. On ajoute alors 2 ml de solution saturée de bisulfite de sodium qui décolore presque complètement la solution. Par addition de 20 ml d'eau distillée, sous agitation, un abondant précipité chamois se forme très rapidement. Il est recueilli, lavé deux fois dans 3 ml d'eau distillée et séché. Il pèse 440 mg (rendement 88% par rapport à BzP base).

Purification et recristallisation. — Le produit brut ainsi obtenu est chamois, insoluble dans l'eau à froid comme à chaud, mal soluble dans ClH et CH_3COOH dilués, peu soluble dans la soude diluée, insoluble à froid dans l'éthanol à 95° même en excès, facilement soluble à froid dans l'éthanol à 95° additionné de quelques gouttes HCl 2 N.

Aussi le produit brut a-t-il été purifié sous forme de chlorhydrate comme nous l'avons fait pour la diiodo-3:5 méthylparédrine : la base brute est mise en suspension dans 10 ml d'eau bouillante puis dissoute par addition de quelques ml HCl 2 N bouillant. Après décoloration au noir animal sous ébullition, puis filtration à chaud, le chlorhydrate reprécipite rapidement par refroidissement sous forme de fines aiguilles incolores. $pF = + 218^\circ \text{C}$ (Koffler, température non corrigée). Analyse :

$\text{C}_{22} \text{H}_{20} \text{O}_8 \text{N}_4 \text{I}_2$	PM = 722
théorique	trouvé
C = 36,56 %	= 36,4 %
H = 2,77 %	= 2,9 %
N = 7,75 %	= 7,6 %
I = 35,18 %	= 34,9 %

Les quantités initiales du précurseur que nous avons à notre disposition ne nous ont pas permis de caractériser le dérivé -3:5 diiodé par son picrate.

10. — β (hydroxy-4 diiodo-3:5 phényl) β hydroxy N butyléthylamine ou diiodo-3:5 N butylsynéphrine (DIBS).

Iodation. — 5 mmole de butylsynéphrine base (soit 2,580 g du sulfate neutre ou 1,045 g de la base) sont mis en suspension sous agitation circulaire dans un mélange de 3 ml d'eau distillée, 8 ml NH_4OH ($d = 0,90$), 10 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ à 95° . Il reste un léger insoluble qui est éliminé par filtration. On ajoute alors goutte à goutte 22,5 matg d'iode finement pulvérisé (2,85 g) et dissous dans 15 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ à 95° . La solution iodée se décolore très rapidement et, au bout d'une quinzaine de minutes, il se forme un abondant précipité blanc. L'opération dure 30 minutes puis l'agitation est poursuivie pendant quinze nouvelles minutes. Le précipité centrifugé, lavé avec de l'eau bisulfitée puis à l'eau distillée froide et séché, pèse 1,66 g (rendement 72% par rapport à la butylsynéphrine base).

Purification et recristallisation. — Le dérivé diodé brut est mis en suspension dans 15 ml d'eau distillée puis dissous sous agitation circulaire, par addition de la quantité suffisante pour entraîner une dissolution presque totale. Un léger insoluble coloré en jaune pâle étant éliminé par centrifugation, le DIBS base est libéré de sa solution de phénate par un lent courant de CO_2 . Le précipité ainsi obtenu, lavé dans le minimum d'eau distillée froide et séché, pèse 1,162 g (rendement 70% par rapport au produit brut). Il est insoluble dans l'eau, l'éthanol à 95° , l'acétone, l'éther à froid comme à chaud. Par contre il est soluble dans l'acide acétique cristallisable même très dilué et dans le mélange éthanol à 95° — acide acétique cristallisable en parties égales.

La totalité du précipité est mise en suspension dans 150 ml du mélange éthanol-acétate d'éthyle en parties égales. Une dissolution presque totale est obtenue à ébullition prolongée sous réfrigérant à reflux. On ajoute alors une petite quantité de noir animal puis poursuit l'ébullition pendant quelques minutes et filtre bouillant. Par refroidissement, il se sépare rapidement un fin précipité cristallin. On filtre après repos de 24 heures à la température du laboratoire, lave à l'eau distillée froide et sèche. $pF = + 167^\circ \text{C}$ (température non corrigée). $I\% = 54,8$ (théorique = 55,09).

La base a été également cristallisée sous forme de picrate qui, précipité en milieu acétique très dilué, apparaît en longues et fines aiguilles

rarement isolées mais associées en oursins ou en rosaces plates, régulières et de grande taille. Recristallisé, il se présente en longues aiguilles soyeuses, jaunes d'or, visibles à l'œil nu, en majorité recourbées sur elles-mêmes, isolées ou associées en « branches de genêt ». $pF = + 253^{\circ} C$.

Analyse :

$C_{18} H_{20} O_9 N_4 I_2$	PM = 690
théorique	trouvé
C = 31,31 %	= 31,0 %
H = 2,89 %	= 2,7 %
N = 8,11 %	= 8,3 %
I = 36,81 %	= 37,0 %

La caractérisation analytique des produits préparés a été complétée par l'exécution d'un certain nombre de réactions colorées spécifiques de la fonction phénol libre et de la structure phénol O O' diodé puis par identification chromatographique. Nous décrirons maintenant ces différentes techniques et les résultats numériques qu'elles ont fournis.

Réactions colorées spécifiques.

La première réaction que nous avons effectuée systématiquement est la réaction de PAULY (24-25-27) qui met en évidence la présence d'une fonction phénol libre et qui est d'un usage courant en chromatographie sur papier. Elle consiste à copuler le phénol à identifier avec le diazo composé du sulfanilamide et en présence d'une solution concentrée de carbonate de soude. La stilliréaction se fait sur papier Whatmann n° 1 et en mettant en œuvre des prises d'essais de l'ordre de $10 \mu g$ et en solution dans l'éthanol. Après séchage, les papiers sont pulvérisés avec la phase organique du mélange : 50 ml n butanol, 5 ml d'une solution chlorhydrique de sulfanilamide à 1% dans ClH 10% (v/v) et 5 ml d'une solution de nitrite de sodium à 5%. Ce mélange est préparé au moment du besoin puis agité une minute et laissé au repos pendant quatre minutes. Après séchage dans un courant d'air chaud, une seconde pulvérisation est effectuée avec une solution de carbonate neutre de soude à demi-saturation (20%). Dans de telles conditions, il apparaît immédiatement et à froid une coloration jaune orangée dont la teinte varie sensiblement avec chaque composé à identifier. Les différents dérivés diodés préparés donnent tous une réaction de Pauly positive.

La seconde réaction qui a été pratiquée est la réaction aux ions

nitreux (86) qui, lorsqu'elle est positive, est caractéristique des phénols diiodés en ortho et ortho'. Elle a été particulièrement étudiée par R. MICHEL (112-137) qui l'a adaptée au dosage spectrophotométrique de la diiodotyrosine et de la thyroxine, aussi bien en solution pure que dans les protéines thyroïdiennes ou iodées par voie chimique. Le mode opératoire est le suivant : dissoudre quelques mg de la substance dans 1 ou 2 ml HCl N/10, diluer à l'aide de 2 à 3 ml d'eau puis ajouter 0,5 ml d'une solution de NO_2Na à 1%. Il se développe rapidement une coloration jaune. Après quelques minutes de repos à la température du laboratoire, ajouter avec précaution 1 ml NH_4OH concentré : la coloration jaune pâle vire à l'orangé au contact des deux solutions. La variation de teinte est perceptible avec 50 μg de produit à identifier. Les différents dérivés diiodés réunis dans ce travail donnent une réaction aux ions nitreux positive.

Identification chromatographique.

Il a été enfin procédé à la détermination des R_f des précurseurs et de leurs dérivés diiodés en variant les techniques chromatographiques. Le tableau I réunit les valeurs des R_f des différentes substances en chromatographie sur papier et en chromatographie sur couches minces et en mettant en œuvre les techniques opératoires ci-dessous :

1. Chromatographie sur papier Whatmann n° 1, voie descendante ; développement de 15 heures à 20° C ; milieu : n butanol, acide acétique cristallisable, eau 250 : 50 : 250.
2. Chromatographie sur papier Whatmann n° 1 ; voie ascendante ; développement de 3 heures à + 20° C ; milieu : éthanol, eau, ammoniacque ($d = 0,90$) 180 : 10 : 10.
3. Chromatographie sur papier Whatmann n° 1 ; voie ascendante ; développement de 3 heures à 0° C ; milieu : éthanol, éther, eau, ammoniacque ($d = 0,90$) 30 : 55 : 15 : 1.
4. Chromatographie en couche mince selon STAHL (149-150-151) sur Kieselgel G. ; développement de 2 heures 30 minutes à + 20° C ; milieu : n butanol, acide acétique cristallisable, eau 250 : 50 : 250.
5. Chromatographie en couche mince sur Kieselgel G. ; développement de 3 heures à + 20° C ; milieu : chloroforme, méthanol, ammoniacque ($d = 0,90$) 75 : 50 : 1.

Tableau I

Valeurs des Rf des précurseurs et de leurs dérivés -3:5 diodés.

Composés	Rf					
	I	II	III	IV	V	VI
NS	0,38	0,64	0,73	0,57	0,27	0,04
DINS	0,63	0,43	0,51	0,73	0,42	0,08
MTa	0,45	0,86	0,90	0,44	0,22	0,06
DIMTa	0,67	0,81	0,88	0,60	0,02	0,04
P	0,57	0,85	0,95	0,64	0,41	0,04
DIP	0,72	0,66	0,80	0,72	0,66	0,05
MP	0,58	0,94	1	0,49	0,33	0,03
DIMP	0,72	trainée	1	0,58	0,42	0,03
SU	0,52	0,86	0,94	0,52	0,21	0,04
DISU	0,75	0,66	0,77	0,67	0,30	0,05
PP	0,72	1	1	0,66	0	0,15
DIPP	0,87	trainée	1	0,81	0	0,38
SuP	0,64	0,94	1	0,58	0,02	0,08
DISuP	0,84	trainée	1	0,70	0	0,10
BS	0,73	0,93	1	0,72	0,72	0,16
DIBS	0,84	0,83	0,92	0,83	0,86	trainée
BP	0,82	1	1	0,75	1	0,24
DIBP	0,87	1	1	0,85	1	trainée
BzP	0,80	1	1	0,81	0	0,61
DIBzP	0,89	0,95	1	0,87	0	0,92

6. Chromatographie en couche mince sur Kieselgel G. ; développement de 2 heures 30 minutes à + 20° C ; milieu : Ether de pétrole, éthanol, chloroforme 6 : 2 : 2.

La révélation est effectuée au moyen du réactif de Pauly aussi bien pour la chromatographie sur papier que pour celle en couche mince.

Les valeurs des R_f montrent que les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant comme milieu de développement le mélange n butanol, acide acétique, eau 250 : 50 : 250. Ce milieu, proposé par WOIWOD (25) pour la séparation des amines, des acides aminés et des peptides, est celui qui convient le mieux aussi bien en chromatographie sur papier qu'en couche mince pour séparer les dérivés -3:5 diodés de leurs précurseurs dont l'identification chromatographique n'a pas été signalée à notre connaissance. Cependant en utilisant la chromatographie sur papier un certain nombre de dérivés diodés présente des R_f identiques : DIP et DIMP, DISUP et DIBS, DIPP et DIBP. Dans le premier cas, les composés diffèrent entre eux par la nature de l'amine qui est primaire pour DIP et secondaire pour DIMP ; dans le second cas, la différence porte également sur la fonction amine qui présente un reste isopropyle ou n butyle ; dans le troisième cas, les deux composés sont des isomères de position : DISUP présente un reste isopropyle à l'azote et un reste méthyle sur le carbone α tandis que DIBP est caractérisé par une substitution n butyle à l'amine. Ces six composés, comme d'ailleurs la totalité de ceux qui ont été étudiés sont, par contre, séparés dans de bonnes conditions par chromatographie en couche mince et dans le même milieu.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DES PRINCIPALES ACTIVITÉS BIOLOGIQUES

INTRODUCTION

Les dérivés iodés de la synéphrine (monoiodo-3 ou MIS et diiodo-3:5 ou DIS), font preuve d'un comportement tout à fait différent de celui des dérivés halogénés étudiés jusqu'ici dans les diverses séries d'arylalkylamines adrénergiques. En effet, ils possèdent une activité hypertensive plus importante et surtout plus prolongée que celle de leur précurseur. Ces phénomènes sont particulièrement nets pour la diiodo-3:5 synéphrine dont l'étude a été entreprise avec plus de détails tant des points de vue pharmacodynamique que biochimique et chez différentes espèces animales (91-92-93-114-116).

Les résultats auxquels nous avons été conduits nous ont permis de conclure que la diiodation en -3:5 renforce d'une façon significative (de 2 à 5 fois) les effets de type α au niveau des fibres artérielles et, par contre, ne semble jouer qu'un rôle très réduit sur les effets de type β au même niveau. C'est ainsi qu'après perfusion d'un benzodioxanne (883 F) la synéphrine conduit à une légère réaction hypotensive lorsqu'on enregistre la pression artérielle générale tandis que le DIS ne fait plus preuve d'aucune activité. Cependant en utilisant chez le Chien la technique de la patte perfusée, nous avons pu observer une inversion des effets hypertenseurs ; mais celle-ci, à doses provoquant initialement une hypertension identique, est beaucoup plus faible que celle de la synéphrine et de l'adrénaline. Cette très discrète répercussion de la diiodation sur les effets de type β ressort également de l'étude des perfusions continues et à débit constant effectuées chez le Lapin. Dans de telles conditions la synéphrine, comme l'adrénaline elle-même, donne lieu au phénomène dit « de compensation » : on voit l'effet hypertenseur diminuer rapidement après le début de la perfusion tandis que le tracé tensionnel s'abaisse, en fin d'expérience, à un niveau inférieur à celui du départ. Les mêmes essais effectués avec le MIS et le DIS ont montré que

le plateau tensionnel non seulement se maintient constamment en cours de perfusion mais encore se poursuit à l'arrêt de celle-ci, sans conduire finalement à une phase hypotensive secondaire. Un tel phénomène a été interprété par HERMANN et ses collaborateurs comme une preuve d'une action très limitée ou même nulle au niveau des récepteurs de type β .

Par ailleurs, à la similitude de propriétés manifestée par la synéphrine et ses dérivés iodés au niveau des fibres artérielles, s'oppose une différence très marquée en ce qui concerne les effets cardiaques. La synéphrine, comme l'adrénaline, détermine une accélération du rythme cardiaque de sorte que l'effet tensionnel global observé sera la résultante de deux phénomènes allant dans le même sens : augmentation du débit sanguin et vasoconstriction périphérique. Par contre le MIS ne modifie sensiblement pas le rythme cardiaque tandis que le DIS entraîne une bradycardie déjà nette aux doses utilisées pour l'étude des effets tenseurs et chez l'animal atropiné. Cette action bradycardisante originale devient importante lorsque les doses de DIS sont augmentées.

Enfin, une seconde différence importante est apparue dans le comportement de la synéphrine et de ses dérivés iodés sur les échanges respiratoires chez l'animal normal. La synéphrine se comporte en effet comme l'adrénaline ; elle détermine une augmentation rapide et fugace de la consommation d'oxygène du même ordre que celle provoquée par l'hormone médullo-surrénalienne utilisée à des doses provoquant des effets tensionnels identiques. Par contre le DIS est dépourvu de toute action calorigénique et de plus, en mettant en œuvre des doses plus élevées, il détermine même une diminution sensible de la consommation d'oxygène. Enfin la diido-3:5 synéphrine administrée à doses croissantes, s'oppose à l'action calorigénique de l'adrénaline et l'annule totalement à condition de mettre en œuvre des quantités suffisantes. Il y a cependant lieu de remarquer qu'à de telles doses le dérivé diiodé fait preuve d'un effet hypnogène prononcé qui ne s'observe pas avec les deux autres composés.

Ce qui précède montre que le dérivé -3:5 diiodé de la synéphrine présente un comportement très particulier et qui ne pouvait être prévu en tenant compte des résultats rapportés jusqu'à présent sur les dérivés halogénés des amines adrénérgiques. Il y avait donc lieu de rechercher si ces phénomènes sont particuliers à la synéphrine ou si, au contraire,

ils peuvent s'observer chez d'autres amines monophénoliques exerçant soit un effet hypertenseur soit un effet hypotenseur. Ce sont les résultats obtenus dans cette direction que nous allons exposer maintenant.

RECHERCHES PERSONNELLES

Dans cette seconde partie seront rapportés les résultats que nous avons obtenus en étudiant certaines activités biologiques des dérivés -3:5 diiodés dont la synthèse et les identifications analytiques ont été indiquées précédemment. Nous avons pris comme critère essentiel l'influence de ces composés sur la pression artérielle générale et, dans chaque cas, nous avons comparé à molarité égale les réponses tensionnelles données d'une part par les précurseurs et de l'autre par leurs dérivés diiodés. En raison de l'importance du rôle joué par les facteurs cardiaques dans le déterminisme des effets tenseurs, nous avons tenu à préciser les répercussions que les composés étudiés pouvaient entraîner sur le fonctionnement de cet organe. Enfin, dans un certain nombre de cas, nous avons étudié les modifications apportées à la consommation d'oxygène tant par les amines elles-mêmes que par leurs dérivés halogénés. Les expérimentations ont été réalisées en suivant les modes opératoires qui seront précisés avant de rendre compte des résultats auxquels nous avons été conduits.

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES GÉNÉRALES

1. Choix des animaux et leur préparation.

a) Etude du comportement sur la pression artérielle générale. — Nos essais ont porté sur 60 chiens des deux sexes, d'un poids variant entre 8 et 20 kg et mis à jeun 24 heures avant chaque expérience. Plusieurs anesthésiques ont été utilisés de façon à éliminer une éventuelle incidence de leur nature sur la réponse cardiovasculaire. C'est ainsi que nous avons employé le penthiobarbital sodique à la dose de 200 à 300 mg/kg corporel en induction puis réinjection à la demande pour le maintien d'une anesthésie confirmée, le chloralose à la dose de 80 mg/kg après induction au mébubarbital sodique (25 mg/kg), enfin le mébubarbital sodique (50 mg/kg) soit en injections discontinues, soit en perfusion à débit constant pendant toute la durée de l'expérimenta-

tion. Les différents anesthésiques, de même que les composés à l'étude, sont injectés par la voie endoveineuse après dénudation et canulation d'une saphène externe. Les dérivés diiodés qui sont tous insolubles dans l'eau aussi bien sous forme de base que de sels à anions courants sont dissous à l'état de phénate. Nous nous sommes assurés à plusieurs reprises que le pH assez basique de la solution définitive n'influe en aucune façon sur le tracé tensionnel dans la limite des volumes administrés (jusqu'à 20 ml). Enfin tous les animaux sont atropinisés à la dose de 0,2 mg/kg pour éliminer au maximum toute possibilité d'action bradycardisante réflexe à partir des zones barosensibles des sinus carotidiens et de la crosse aortique. Dans quelques cas nous avons tenu à préciser les répercussions cardiaques observées chez le Chien sur des rats Wistar mâles mis à jeun depuis la veille et anesthésiés à l'éther.

b) Etude des répercussions sur la consommation d'oxygène. — Les essais ont porté sur des rats mâles de race Wistar et d'un poids moyen de 110 à 130 g. Les animaux normaux sont maintenus pendant deux semaines à une température de $+ 26^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ et mis à jeun 24 heures avant chaque série d'expérimentations.

2. Techniques utilisées.

a) Etude du comportement sur la pression artérielle générale et des répercussions sur le rythme cardiaque. — Après anesthésie et administration d'atropine, l'enregistrement de la pression artérielle générale est effectué au niveau d'une carotide primitive à l'aide d'un kymographe de LUDWIG. Ce dispositif classique comprend un manomètre à mercure et un circuit contenant un liquide anticoagulant (héparine). Les oscillations de la colonne de mercure s'inscrivent par un stylet sur le papier enfumé d'un cylindre enregistreur tournant à vitesse constante et où sont notés en même temps les signaux correspondant aux injections des différentes substances et une échelle des temps en secondes. Enfin, sur le même tracé, la respiration est suivie systématiquement par pneumographie.

Pour dissocier les effets vasculaires et cardiaques à l'origine de la réponse tensionnelle globale, il a été procédé, chez tous les animaux, à l'étude électrocardiographique en dérivation II (patte antérieure droite, patte postérieure gauche). De plus, les modifications de la fréquence cardiaque sont objectivées par un comptabilisateur électronique qui

intègre les ondes Q de l'électrocardiogramme et indique, par lecture directe sur un cadran, le nombre des pulsations/minute. Enfin, la pression artérielle est également mesurée au niveau d'une artère fémorale par le moyen d'un électromanomètre qui permet d'obtenir par enregistrement graphique une image plus précise des pressions systolique et diastolique. L'ensemble de ces différents paramètres est visualisé en continu sur un scope.

Par ailleurs, pour être certains de comparer les effets de chaque substance dans des conditions biologiques semblables, l'efficacité de la ventilation est contrôlée par mesures à intervalles réguliers de la saturation en oxygène et du pH du sang artériel. Dans un petit nombre de cas où ces données traduisaient un certain état d'anoxie ou d'acidose, une correction immédiate était apportée à l'aide d'un respirateur volumétrique RPR. Celui-ci est un appareil à volume et fréquence réglables avec insufflation et exsufflation actives et permet d'ajuster avec précision le volume ventilatoire.

b) Etude des répercussions sur la consommation d'oxygène chez le Rat. — Nos essais ont été effectués à l'aide d'un appareil à circuit fermé tel que celui utilisé par DELTOUR (47 bis) et qui permet de mesurer les consommations d'oxygène individuelles de trois animaux en même temps. Les rats étant équilibrés dans les appareils, nous procédons tout d'abord à trois mesures de 4 ou 5 minutes et à une demi-heure d'intervalle de façon à s'assurer que leur consommation d'oxygène est constante. Les différents produits sont alors administrés par la voie intrapéritonéale et les mesures sont effectuées toutes les demi-heures pendant 2 à 3 heures. Dans l'intervalle des mesures, les animaux sont ventilés au moyen d'une trompe à vide. Enfin les résultats définitifs sont exprimés en ml d'oxygène consommés en une minute et ramenés à 100 g de poids corporel.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Les résultats obtenus seront relatés en séparant les amines étudiées en deux groupes selon que leur précurseur exerce chez le Chien un effet hypertenseur ou hypotenseur. Dans chaque série l'ordre suivi dans l'exposé correspondra, comme nous l'avons fait précédemment, à la complication progressive des substituants à l'azote (dérivés nor, N méthylés, N isopropylés, etc...) à l'oxygène (chaîne latérale oxygénée ou non

en β) et au carbone α (dérivés nor ou C méthylés). Pour l'étude pharmacodynamique de chaque couple précurseur — dérivé diodé, les essais ont porté sur un minimum de trois chiens dont les résultats ont toujours été concordants à la fois du point de vue qualitatif et quantitatif.

Arylalkylamines hypertensives.

1. **Tyramine et diiodo-3:5 Tyramine (Ta et DI Ta).** — La tyramine représente le modèle le plus simple des p.hydroxyphénylalkylamines puisque les carbones α , β et l'azote aminé ne sont pas substitués. Produit de décarboxylation enzymatique de la tyrosine, elle est abondamment répandue dans la nature et constitue, en particulier, l'un des principes actifs de l'extrait aqueux d'ergot de seigle. Elle a donné lieu à de nombreux travaux qui s'accordent pour reconnaître que, sur les différents muscles lisses où son action est constrictrice, elle se comporte d'une manière analogue à celle de l'adrénaline et mieux encore à celle de la noradrénaline. Par contre les résultats obtenus sont moins concordants pour ce qui intéresse les fibres lisses au niveau desquelles ces trois amines biogènes exercent un effet dilatateur.

L'activité de la tyramine sur la pression artérielle générale est inférieure à celle de l'adrénaline : son indice d'activité par rapport à l'hormone médullo-surrénalienne serait de 1/20 à 1/50 (154-157) ; mais, en outre, la réponse obtenue est de nature différente : les propriétés hypertensives sont supprimées et non inversées par l'yohimbine et, par ailleurs, après perfusion de cocaïne, elles sont affaiblies (155-153) au lieu d'être renforcées comme il se produit pour l'adrénaline (58). Ce comportement présente un certain intérêt car c'est justement à propos de la tyramine que les pharmacologues ont commencé à envisager que les différentes amines adrénergiques différaient entre elles non seulement du point de vue quantitatif mais encore dans leur action de base.

Après administration endoveineuse de tyramine, le tracé de la pression artérielle générale présente une physionomie différente de celui obtenu avec les catécholamines. Comme il est de règle avec les arylalkylamines monophénoliques, l'élévation tensionnelle est moins rapide et moins importante mais, par contre, le retour au niveau initial s'effectue plus lentement. C'est bien ce qu'on observe sur le tracé reproduit figure n° 1. A la dose de $0,75 \cdot 10^{-6}$ mole/kg (1 mg de tyramine base pour un chien de 12 kg) on note un aspect diphasique, analogue à celui

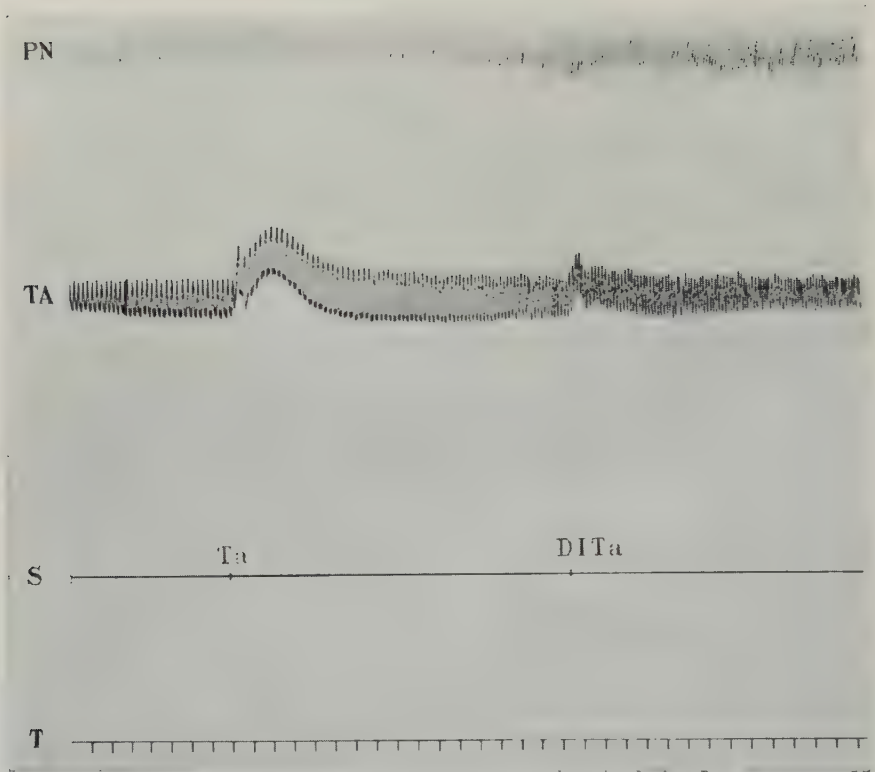


FIGURE N° 1 — Effets tensionnels et respiratoires comparés de la Tyramine (Ta) et de la diido — 3 : 5 Tyramine (DITa) à la dose de $0,75 \cdot 10^{-6}$ mole /Kg chez un chien femelle (12 Kg). T = temps (30 sec.). S = signal. TA = Tension artérielle. PN = Pneumogramme.

qui se présente le plus souvent après administration d'adrénaline à dose hypertensive. Le retour à la normale est progressif et n'est pas suivi par une phase hypotensive secondaire. A molarité égale (3,5 mg de la base) le dérivé -3:5 diiodé ne provoque par contre qu'un crochet hypertenseur discret (16 mm Hg au lieu de 40 avec la tyramine) et parallèlement la durée d'action est diminuée (2 minutes au lieu de 3). Si l'on répète les injections successives de Ta et de DITa à doses identiques aux précédentes et à partir du moment où le niveau tensionnel est revenu à la normale, on n'observe aucune diminution appréciable pour chacune de ces substances même après quatre séries d'injections. Ce phénomène doit être souligné car, classiquement, la tyramine donne lieu à un phénomène de tachyphylaxie lorsqu'elle est administrée seule (39-41-59-62-131).

L'étude du pneumogramme montre que pour la tyramine et le dérivé -3:5 diiodé, les répercussions sur l'amplitude et la fréquence des mouvements respiratoires ne sont pas significatives même après répétitions des doses à 5 minutes d'intervalle. Enfin, les enregistrements électrocardiographiques permettent de conclure qu'aux doses utilisées la tyramine n'augmente que discrètement la fréquence cardiaque et que la diiodotyramine reste sans action appréciable à ce sujet.

2. Norsynéphrine et diiodo-3:5 norsynéphrine (NS et DINS). —

Chimiquement la norsynéphrine diffère de la tyramine par l'existence d'une fonction alcool secondaire sur le carbone β et de la synéphrine par la disparition de la substitution méthyle à l'azote. Elle a été identifiée dans les glandes salivaires d'un mollusque, l'octopus, par ERSPAMER (49) en même temps qu'un certain nombre d'amines biogènes (entéramine, tyramine, histamine) et l'année suivante le même auteur (50) put montrer que cette substance, qu'il avait appelée octopamine, est identique à la norsynéphrine. La présence de ce composé dans la sécrétion des glandes salivaires postérieures de nombreux octopodes a été confirmée par d'autres auteurs (63-17). Enfin, la norsynéphrine a été caractérisée dans l'urine et dans différents tissus humains où sa concentration apparaît toujours plus élevée après administration préalable d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (Iproniazide) (129-130-83).

Du point de vue pharmacodynamique, cette amine se montre particulièrement active sur les fibres lisses des vaisseaux, de l'intestin et de

l'utérus alors que son action sur la membrane nictitante et sur la libération du glucose par glycogénolyse hépatique est plus faible que celle de son dérivé N méthylé (47).

Nous avons tout d'abord comparé chez le Chien les activités globales de la norsynéphrine et celle de la synéphrine sur la pression artérielle générale. Les tracés obtenus avec ces deux amines sont pratiquement comparables : l'élévation tensionnelle est rapide et franche puis le retour à la normale est progressif et lent. L'égalité des effets aussi bien pour ce qui concerne le clocher que pour la durée d'action est obtenue en utilisant une dose molaiement double de synéphrine (2.10^{-6} mole/kg) de celle de la norsynéphrine (1.10^{-6} mole/kg) ainsi que le montrent les chiffres rassemblés dans le tableau II.

Tableau II
Effets tensionnels comparés de la synéphrine (S)
et de la norsynéphrine (NS) chez le Chien.

SUBSTANCE	DOSE INJECTÉE (10^{-6} MOLE Kg)	NIVEAU TENSIONNEL INITIAL mm Hg	ÉLÉVATION TENSIONNELLE mm Hg	DURÉE D'ACTION
S	2	165	42	2 min. 35 sec.
NS	1	»	44	2 min. 40 sec.

Le tracé reproduit sur la figure n° 2 montre, dans un second temps, les résultats obtenus en mettant en œuvre des quantités molaiement égales de norsynéphrine et de son dérivé 3:5 diiodé. En même temps que le pneumogramme, il a été procédé à l'enregistrement de l'oncographie rénale et du débit urinaire. L'examen de ces tracés montre que, contrairement à ce qui sera observé pour la synéphrine et son dérivé diiodé, le DINS provoque une élévation tensionnelle du même ordre que son précurseur non iodé. Dans les deux cas le clocher hypertenseur est de 35 mm. Par contre le retour au niveau initial est beaucoup plus prolongé pour le DINS (32 minutes au lieu de 5 minutes) de sorte que l'aire totale enregistrée est grossièrement six fois plus importante.

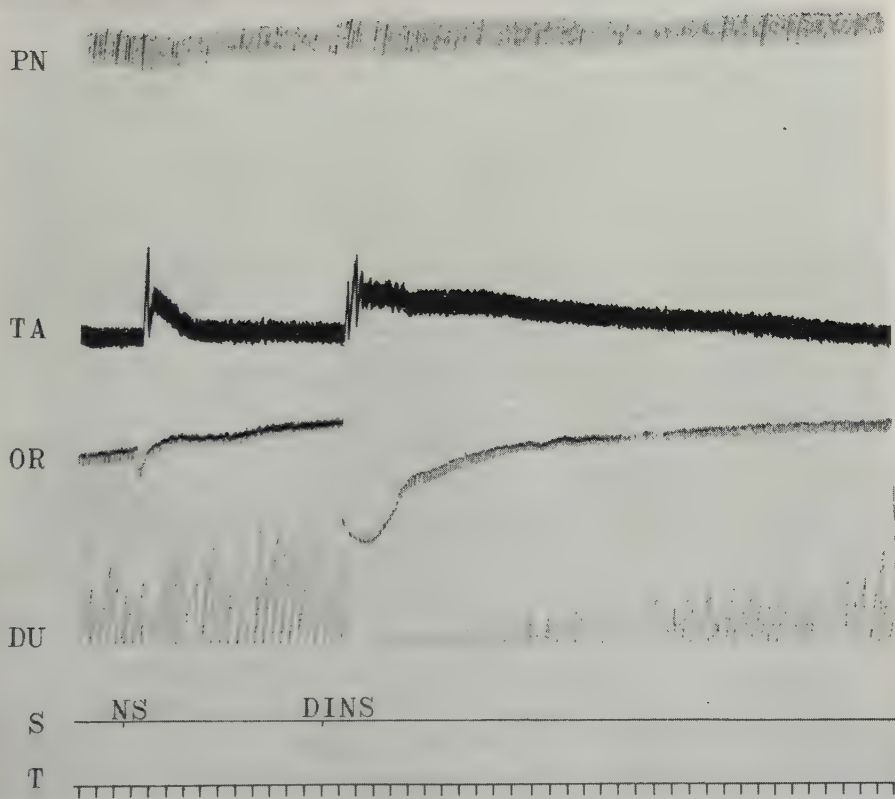


FIGURE N° 2 — Effets tensionnels et respiratoires comparés de la Norsynéphrine (NS) et de la diiodo — 3 : 5 Norsynéphrine (DINS) à la dose de 1.10^{-6} mole/Kg chez un chien femelle (17 Kg). T = temps (1 mn), S = signal. DU = débit urinaire. OR = oncographie rénale. TA = tension artérielle. PN = pneumogramme.

Les répercussions reflétées par l'oncogramme et la rhéographie urinaire sont également fort différentes. Le précurseur non iodé ne détermine qu'une vaso-constriction rénale fugace et peu importante (8 mm) tandis qu'il se produit secondairement une vaso-dilatation marquée et qui est accompagnée par une augmentation importante de la diurèse. De son côté, le dérivé -3:5 diiodé témoigne d'une activité vaso-constrictrice périphérique plus intense et plus durable : dès l'injection, on note une chute du tracé qui atteint 40 mm en une minute environ, puis le niveau se rétablit lentement et fait état, comme plus haut, d'une phase vaso-dilatatrice secondaire. Pendant les deux premières minutes, la diurèse est pratiquement annulée puis le débit urinaire se rétablit peu à peu mais ne retrouvera sa valeur initiale qu'à partir du moment où les effets tenseurs auront disparu.

Aux doses utilisées (1.10^{-6} mole/kg), la norsynéphrine ne manifeste aucune action sur le rythme cardiaque : pendant toute la durée de la phase hypertensive, le pouls reste à sa valeur initiale (130). Par contre le DINS fait preuve d'un effet bradycardisant, le pouls passe de 130 à 110 et ce rythme se maintient alors que le tracé de la pression artérielle générale est revenu à sa valeur de départ. Enfin, aussi bien pour NS que pour DINS, la physionomie de l'électrocardiogramme ne subit aucune modification appréciable.

Il y avait lieu par ailleurs de rechercher si le DINS donne lieu au phénomène de tachyphylaxie qui a été signalé à propos du DIS (93). Dans ce but nous avons multiplié sur le même animal les injections du composé à doses égales, chacune étant pratiquée 5 minutes après que la pression artérielle est revenue à la normale. Nous avons pu ainsi nous rendre compte que les valeurs obtenues diminuent régulièrement en fonction du nombre des injections, comme le montrent les chiffres rassemblés dans le tableau III.

Mais en outre la physionomie des tracés est modifiée. Alors qu'à la première injection on observe toujours un plateau pendant lequel la tension reste sensiblement constante, pour les injections suivantes le retour à la normale est pratiquement en ligne droite dès que le clocher hypertenseur est obtenu. Enfin, il y a lieu de signaler que pendant tout le temps où les injections de DINS ont été multipliées le pouls est resté à 110 tandis que le pneumogramme ne subit aucune modification significative aussi bien pour le précurseur que pour le dérivé -3:5 diiodé.

Tableau III

Variations des effets hypertenseurs du DINS
en fonction de la répétition des injections.

DOSES INJECTÉES		NIVEAU TENSIONNEL INITIAL mm Hg	ÉLÉVATION TENSIONNELLE mm Hg	DURÉE D'ACTION
1 ^{re} injection	1.10 ⁻⁶ mole/kg	170	70	32 min
2 ^e injection	»	»	54	25 min
3 ^e injection	»	»	46	18 min
4 ^e injection	»	»	34	12 min

3. N méthyltyramine et diiodo-3:5 N méthyltyramine (MTa et DIMTa). — Du point de vue constitution chimique, il existe entre la N méthyltyramine et la synéphrine les mêmes différences qu'entre la tyramine et la norsynéphrine et, en ce qui concerne la complication progressive de la molécule, elle se trouve à mi-chemin entre la tyramine et la synéphrine dont elle ne diffère que par la disparition de la fonction alcool secondaire en β .

La N méthyltyramine a été identifiée dans les germes et les radicules de l'orge (90-51) où sa concentration apparaît maxima entre le cinquième et le huitième jour de la germination tandis qu'elle est toujours moins élevée dans les germes que dans les radicules quelle que soit l'espèce botanique étudiée. L'étude chromatographique des extraits acétoniques de ces organes végétaux a montré que la N méthyltyramine accompagne toujours la tyrosine, la tyramine et l'hordénine. Il a pu être établi (102) au moyen de tyrosine marquée à 14 C* sur le carbone 2 que la N méthyltyramine, comme l'hordénine, dérive de cet acide aminé.

Du point de vue pharmacodynamique la N méthyltyramine a fait l'objet d'un nombre très restreint de recherches. ALLES (3) a signalé qu'elle a sensiblement la même action que la tyramine au niveau des fibres artérielles et bronchiques. Nous avons été amené à des conclusions identiques en ce qui concerne la pression artérielle du chien et le tracé

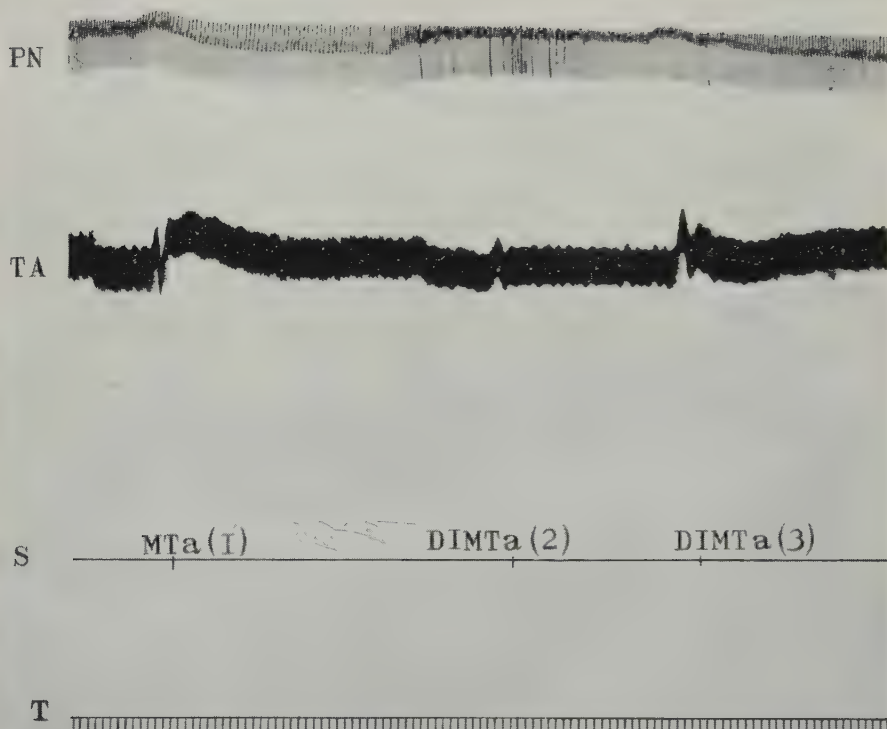


FIGURE n° 3 — Effets tensionnels et respiratoires comparés de la Nméthyltyramine (MTa) et de la diiodo — 3 : 5 Nméthyltyramine (DIMTa) aux doses de $0,75 \cdot 10^{-6}$ mole/Kg (1 et 2) puis de $3 \cdot 10^{-6}$ mole/Kg (3) chez un chien mâle (20 Kg). T = temps (10 sec.). S = signal. TA = tension artérielle. PN = pneumogramme.

reproduit sur la figure n° 3 fait état des résultats que nous avons obtenus en comparant la N méthyltyramine à son dérivé -3:5 diiodé. On voit qu'à molarité égale ($0,75 \cdot 10^{-6}$ mole/kg) DIMTa fait preuve d'une activité beaucoup plus faible à la fois en intensité et en durée d'action. Il faut utiliser une dose quatre fois supérieure du dérivé diiodé pour obtenir une égalité de clocher hypertenseur, mais, de toute façon, la durée d'action est considérablement diminuée (2 min. au lieu de 10 min.). Contrairement à ce que nous avons observé pour la tyramine, la répétition des injections en alternant MTa et DIMTa à intervalles réguliers conduit à une diminution des réponses hypertensives et qui est du même ordre pour ces deux composés.

Pendant toute la durée de l'expérience, l'électrocardiogramme ne traduit aucune modification et le pouls reste pratiquement inchangé. Enfin, le pneumogramme n'est pas affecté par le précurseur non iodé alors que DIMTa diminue l'amplitude des mouvements respiratoires et augmente d'une façon significative leur fréquence bien que ce phénomène ne s'observe surtout qu'à la première injection.

Dès maintenant, il y a lieu de signaler que l'iodation de la tyramine et de la N méthyltyramine a pour conséquence une diminution des effets hypertenseurs contrairement à ce qui a été observé à propos de la nor-synéphrine et ce que nous avons décrit pour la synéphrine elle-même. Or la seule différence chimique entre NS et S d'une part et Ta et MTa d'autre part est la disparition de la fonction alcool secondaire pour ces deux derniers corps.

4. Synéphrine et diiodo-3:5 synéphrine (S et DIS). — La synéphrine ne diffère chimiquement de l'adrénaline que par la disparition de la fonction phénol en -3 et de la N méthyltyramine que par la présence d'une fonction alcool secondaire sur le carbone β . Pendant très longtemps, elle a été considérée comme un composé synthétique d'intérêt exclusivement thérapeutique. Mais, récemment (130), son existence a été montrée dans les urines humaines en quantités très faibles chez les sujets normaux et plus importantes chez ceux ayant subi un prétraitement à l'aide d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (Iproniazide). Elle apparaît donc comme un métabolite normal de la tyrosine.

C'est LASCH le premier qui a étudié les activités biologiques principales de la synéphrine (99) et cet auteur lui a attribué un indice d'acti-

tivité de 1/50 par rapport à l'adrénaline. Ces chiffres ont été confirmés par certains auteurs (156-95-53) tandis que d'autres (65) indiquaient un rapport d'activité beaucoup plus faible (1/280 à 1/470). Les effets de la synéphrine sur la plupart des fibres lisses sont analogues à ceux de l'adrénaline. Si le pouvoir hypertenseur est inférieur à celui de cette dernière, par contre la durée d'action est nettement prolongée. Cette plus grande stabilité dans l'organisme a même permis une utilisation thérapeutique par la voie orale qui est illusoire avec les catécholamines. Bien que les résultats soient apparus inconstants, le produit a été longtemps employé pour lutter contre les dépressions cardiovasculaires accompagnant les états infectieux ou les traumatismes chirurgicaux ou obstétricaux. Depuis, il lui a été préféré l'isomère phénolique en méta (néosynéphrine) dont il avait été montré (54) que son activité est supérieure aussi bien sur l'animal que sur l'homme.

Au cours de travaux antérieurs (91-92-93-114-116) nous avons cherché à déterminer chez le Rat, le Lapin et le Chien les doses de synéphrine et de son dérivé diiodé permettant d'obtenir des clochers hypertenseurs analogues et nous avons résumé dans l'introduction de ce chapitre les résultats auxquels nous avons été conduits. Pour compléter cette étude nous avons, dans le présent travail, comparé S et DIS à molarité égale et le tracé reproduit sur la figure n° 4 montre la différence de comportement des deux composés. A la dose de 1.10^{-6} mole/kg (2 mg de la base), la synéphrine détermine une élévation tensionnelle rapide suivie par une chute brusque puis le niveau s'élève à nouveau et ne retourne que très lentement à la normale (2 min 50 sec). Avec le dérivé diiodé (4 mg de la base) le clocher hypertenseur est du même ordre au départ et, après un plateau transitoire, il s'élève à nouveau pour ne s'abaisser que très progressivement (le retour au niveau tensionnel initial demande 18 min). Si l'on compare l'action hypertensive de ces deux composés par l'aire enregistrée sur les cylindres, on voit que le dérivé diiodé fait preuve d'une activité 25 fois supérieure à celle de son précurseur. De son côté, le pneumogramme traduit, aux doses utilisées, des modifications sensibles et qui sont de même sens dans les deux cas. On observe une bradypnée passagère et qui est suivie par une diminution de la fréquence mais une augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires de sorte qu'en fin de compte la ventilation pulmonaire ne doit pas subir de diminution appréciable. Les phénomènes

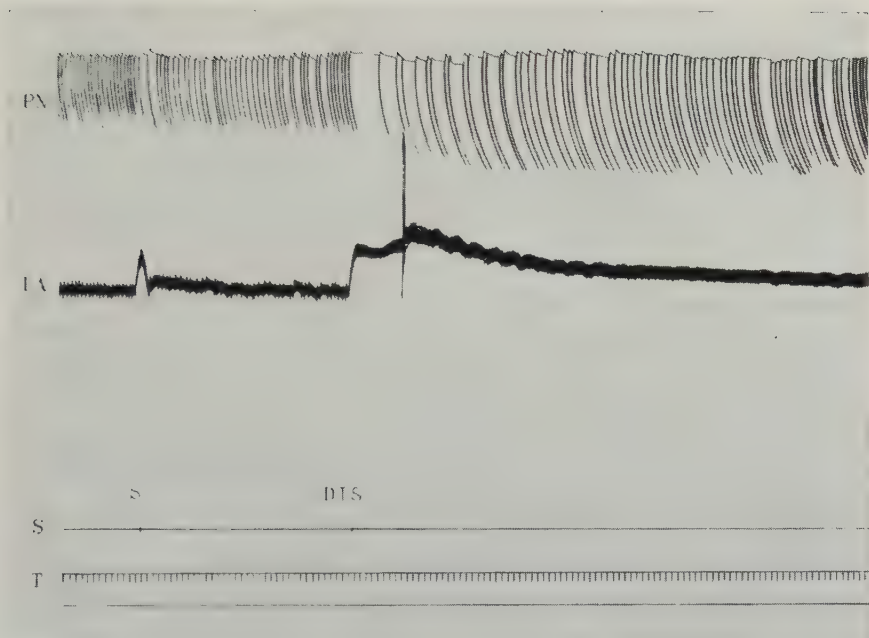


FIGURE N° 4 — Effets tensionnels et respiratoires comparés de la Synéprine (S) et de la diido — 3 : 5 Synéprine (DIS) à la dose de 1.10^{-6} mole/Kg chez un chien mâle (12 Kg). T = temps (10 sec.). S = signal. TA = Tension artérielle. PN = Pneumogramme.

reliés sont particulièrement importants pour le DIS qui, à l'injection, détermine une apnée se poursuivant sur une minute tandis que la physiologie du pneumogramme reste troublée par la suite et ne se normalise que lorsque le tracé tensionnel est revenu à son niveau de départ.

Les activités cardiaques de S et DIS sont, enfin, différentes. Comme on l'a montré (91-92-93-113) la synéphrine, à la façon de l'adrénaline, entraîne une accélération sensible de la fréquence sans modifications apparentes des tracés électrocardiographiques. Au contraire, une des propriétés originales du dérivé diiodé est de provoquer une bradycardie constante et marquée chez l'animal atropiné ou bivotomisé. Par ailleurs, on observe l'apparition fréquente de troubles du rythme avec extrasystolie, sous décalage du segment ST et négativation de l'onde T.

5. Hydroxyamphétamine et diiodo-3:5 hydroxyamphétamine (P et DIP). — Isomère de position de la N méthyltyramine (le reste méthyl est fixé sur le carbone α), ce composé de synthèse ne diffère de l'amphétamine que par l'existence d'une fonction phénolique en C-4. Il a été préparé pour la première fois en Allemagne et n'attira l'attention que beaucoup plus tard lorsque ALLES (4) et ALLES et PRINZMETAL (5) soulignèrent ses principales propriétés physiologiques dans un travail d'ensemble sur la pharmacologie des amines adrénérgiques.

Son action sur la pression artérielle générale est 50 à 100 fois inférieure à celle de l'adrénaline mais, là encore, l'effet produit est plus prolongé. Il résulte à la fois d'une action stimulante sur le débit cardiaque et d'une vasoconstriction périphérique. Enfin, les pressions diastolique et systolique sont élevées en même temps et de la même valeur. Le composé n'exerce aucune influence significative sur le système nerveux central bien qu'il possède une chaîne latérale à trois atomes de carbone séparant la fonction amine du noyau aromatique, condition indispensable pour faire apparaître des propriétés de type amphétaminique (82). En effet, ainsi qu'il est de règle dans cette série, l'introduction d'une fonction phénol annule pratiquement toute action psychotonique.

Active per os comme par la voie parentérale, l'hydroxyamphétamine a reçu des applications thérapeutiques aux Etats-Unis (Parédrine) et en Norvège (Oxamphétaminum) non pas tellement comme stimulant cardio-

vasculaire mais en tant que mydriatique : en solution à 1 ou 2 %, elle détermine une complète dilatation de la pupille pendant 30 à 45 minutes (108).

Nos essais ont montré que l'activité cardiovasculaire de la p.hydroxyamphétamine à la dose de 1.10^{-6} mole/kg est bien du type adrénalinique ainsi qu'il ressort de l'examen du tracé reproduit sur la figure n° 5, A l'élévation tensionnelle rapide et relativement prolongée (elle dure trois minutes) succède une légère phase hypotensive secondaire. Dans le même temps on observe une vaso-constriction rénale très importante mais plus fugace que l'effet hypertenseur ; elle est suivie, comme il est constant avec l'hormone médullo-surrénalienne, par une phase de vasodilatation compensatrice. A ces phénomènes s'ajoutent des modifications importantes du rythme cardiaque : le pouls passe de 150 à 240 tandis que le tracé électrocardiographique fait état de bigéminisme et d'extrasystoles. Enfin, on observe à l'injection une anurie très fugace tandis que le pneumogramme témoigne d'une bradypnée passagère.

Administré à molarité égale, le dérivé -3:5 diodé se comporte différemment. Le clocher hypertensif est moins important (46 mmHg au lieu de 74) et la physionomie du tracé est différente : l'élévation est moins rapide mais la durée d'action est doublée de sorte que finalement les aires enregistrées sont sensiblement du même ordre. Les répercussions au niveau du rein sont beaucoup plus discrètes. A l'injection, on ne note pas une vaso-constriction immédiate et brutale mais, par la suite, le tracé s'abaisse très progressivement puis s'installe en plateau à un niveau inférieur à celui du départ. Pendant toute la durée de la période hypertensive, la physionomie de l'électrocardiogramme n'est pas modifiée et on observe une légère bradycardie : le pouls, qui était au départ à 240, passe à 230 puis à 210 avant de revenir peu à peu à sa valeur initiale. Enfin, le dérivé -3:5 diodé provoque une bradypnée discrète et fugace tandis qu'il reste sans action sur le débit urinaire.

La diiodation en -3:5 de la p-hydroxyamphétamine détermine donc une diminution des effets hypertenseurs généraux moins importante que celle rapportée à propos de la tyramine et de la N méthyltyramine. Toutefois les phénomènes restent très différents de ceux qui interviennent avec la norsynéphrine et la synéphrine dont les dérivés -3:5 diodés font preuve d'une activité hypertensive très nettement supérieure à celle de leurs précurseurs non iodés.

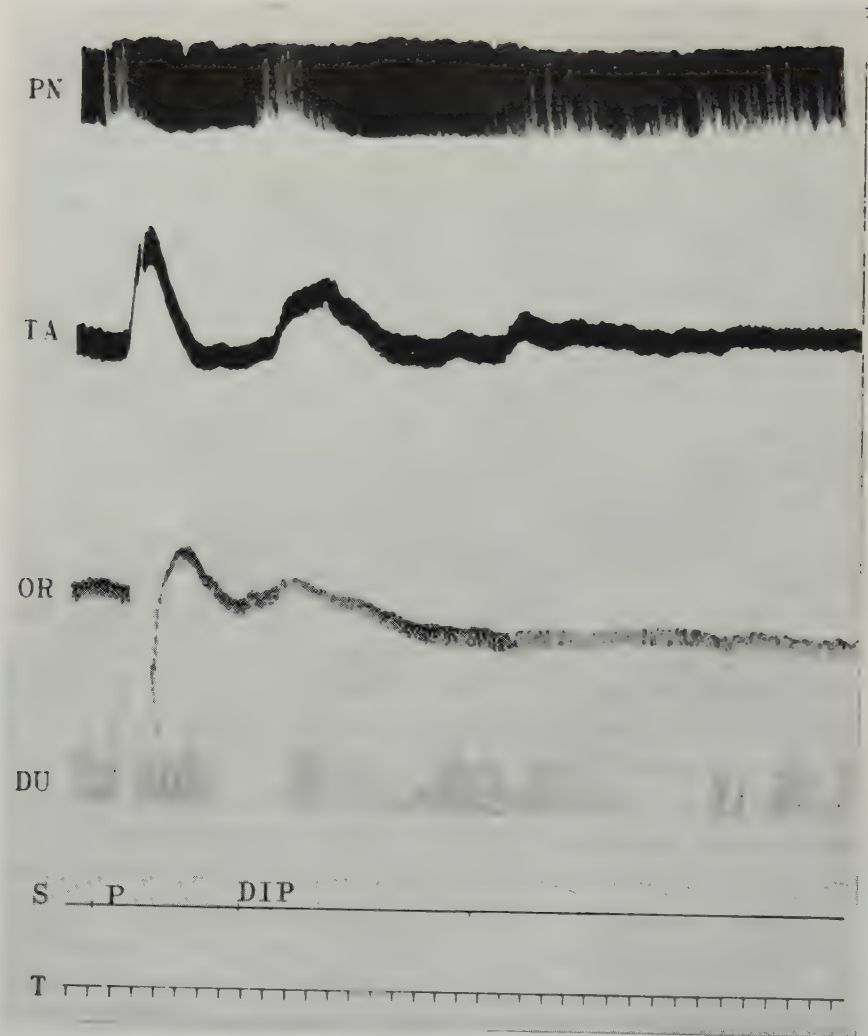


FIGURE N° 5 — Effets tensionnels et respiratoires comparés de la p. hydroxy-amphétamine (P) et de la diodo-3:5 p. hydroxyamphétamine (DIP) à la dose de $1 \cdot 10^{-6}$ mole/Kg chez un chien male (20 kg). T = temps (Imn). S = signal. OR = oncographie rénale. DU = débit urinaire. TA = tension artérielle. PN = Pneumogramme.

6. N méthylparédrine et diiodo-3:5 N méthylparédrine (MP et DIMP). — Du point de vue structure chimique, ce composé diffère de la parédrine par la méthylation à l'azote et du suprifène par la disparition de la fonction alcool secondaire sur le carbone β . Il est donc par rapport au suprifène ce que la tyramine est à la norsynéphrine et la N méthyltyramine à la synéphrine.

Il a été l'objet d'un très grand nombre de recherches expérimentales surtout dans les pays de langue allemande quelques années avant la seconde guerre mondiale (48-104-105-81-134). Son introduction en thérapeutique date de 1937 (118-111) et il a été spécialisé dans la plupart des pays (Véritol en Allemagne, Pholédrin en Grande-Bretagne, Parédrinol aux Etats-Unis, Prométhine en U.R.S.S., Pressitan en France). Les avantages qu'il présente sur l'adrénaline en tant que tonique cardio-circulatoire paraissent, en effet, intéressants : la réponse tensionnelle est moins rapide et moins brutale tandis que la durée d'action est plus étendue et qu'on n'observe pas de phase hypotensive secondaire ; l'hypertension provoquée est surtout de nature périphérique, le composé agissant d'abord sur les dépôts sanguins qu'il mobilise en rétablissant le volume du sang circulant ; s'il provoque ainsi une splénoccontraction importante, par contre le rein est peu influencé de sorte que la fonction rénale n'est pas freinée et que, souvent même, on peut noter un effet diurétique ; enfin le rythme cardiaque n'est pas perturbé, il en est de même pour la respiration et le métabolisme des glucides qui ne subissent aucune perturbation. Aussi a-t-il été prescrit par les voies parentérale et buccale dans les mêmes indications que la synéphrine pour le traitement des différentes défaillances circulatoires et les états de choc. Par ailleurs le composé a également connu une utilisation pour un test pré-opératoire de résistance cardiovasculaire. Ce test proposé par REHN (133-145) en Allemagne, a été introduit en France par DANTLO (42-43) et a paru dans un certain temps, donner des indications intéressantes sur la façon dont le sujet devait supporter le choc opératoire : si, après une injection intramusculaire de 0,02 g du produit, la tension du malade s'élève tandis que le pouls ralentit ou reste stationnaire, le test est très bon et le sujet supportera l'intervention ; si l'élévation tensionnelle est accompagnée par une tachycardie, le test est peu favorable ; si la tension ne varie pas ou s'abaisse tandis que le pouls s'accélère, le test est très mauvais et l'intervention est à déconseiller.

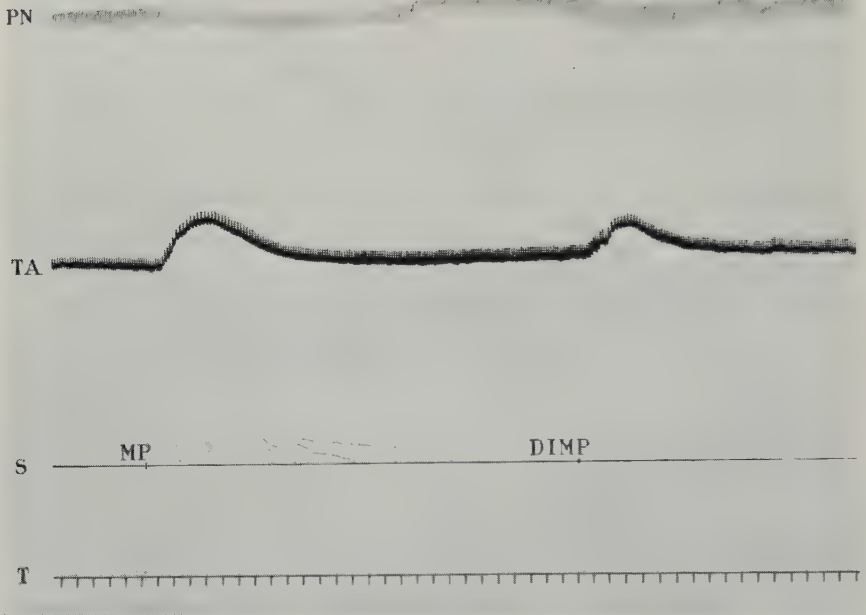


FIGURE N° 6 — Effets tensionnels et respiratoires comparés de la N méthylparédrine (MP) et de la diiodo — 3:5 N méthylparédrine (DIMP) à la dose de $4 \cdot 10^{-6}$ mole/Kg chez un chien femelle (11 Kg). T = temps (1 mn.). S = signal. TA = tension artérielle. PN = pneumogramme.

A l'heure actuelle, la méthylparédrine semble de moins en moins utilisée et, parmi les raisons qui ont motivé cet abandon, il faut sûrement tenir compte du fait que l'effet hypertenseur de faibles doses chez l'homme peut faire place à un effet hypotenseur à doses plus élevées (dès 2 mg/kg) et que, par ailleurs, la répétition des doses provoque des réponses de moins en moins marquées ce qui est un inconvénient majeur dans une pareille thérapeutique (88-89-148).

Du point de vue expérimental, l'indice hypertenseur par rapport à l'adrénaline varie avec l'espèce animale de 1/10 à 1/50 chez le Chat à 1/250 chez le Chien. C'est bien ce que montre le tracé reproduit sur la figure n° 6 où, chez un chien de 11 kg, une injection de $2 \cdot 10^{-6}$ mole/kg ne provoque aucun effet hypertenseur significatif. Par contre, à la dose de $4 \cdot 10^{-6}$ mole/kg l'hypertension s'installe progressivement pour revenir encore plus lentement à un niveau tensionnel supérieur au taux initial. Ces doses actives se répercutent dans le même temps au niveau du tracé électrocardiographique par l'apparition d'une onde Q profonde et acuminée. Par contre la fréquence cardiaque reste pratiquement inchangée. Quant aux effets respiratoires, comme il est décrit dans la littérature, ils restent discrets ; on ne note effectivement qu'un léger ralentissement de la fréquence. A molarité égale, le dérivé diodé détermine une hypertension moins importante et quise déroule suivant une physionomie identique. Enfin les actions cardiaques de la diido-3:5 méthylparédrine sont du même ordre que celles de son précurseur non iodé mais les accidents précédemment décrits apparaissent toujours moins prononcés.

Une nouvelle série d'injections de ces deux substances ne provoque que des réponses très atténuées, l'action tensionnelle restant toutefois plus marquée pour le dérivé diodé. Il existe donc pour ces deux substances, mais à des degrés légèrement différents, une tachyphylaxie qui apparaît rapide et importante. Elle se manifeste dès les secondes injections alors que pour le DIS, où nous avons signalé des phénomènes identiques, ils ne se manifestent qu'à la troisième injection.

7. p.hydroxyéphédrine et diido-3:5 p.hydroxyéphédrine (SU et DISU). — Chimiquement, ce composé est l'homologue méthylé de la synéphrine sur le carbone α et parmi les noms déposés qu'il a reçus figure justement celui de méthylsympathol. Par ailleurs, il est proche-ment apparenté à l'éphédrine dont il ne diffère que par la présence d'une fonction phénol en para.

Les principales propriétés pharmacologiques ont été surtout étudiées par des auteurs allemands (143-152-18-136-165-106). Entre autres, SCHAUMANN (143) a comparé son activité pressive à celle de ses isomères m. et o. et à l'adrénaline. Par rapport à cette dernière, l'indice d'activité est de 1/100 à 1/200 mais la durée d'action est incomparablement plus longue. C'est ainsi que chez l'homme, une dose parentérale permettant une élévation tensionnelle de 15 mm de mercure poursuit son effet pendant une à deux heures (152). Le mécanisme de l'action hypertensive serait principalement dû à un effet cardiaque (152-128-66) et pour certains auteurs même (66) les artères joueraient un rôle passif, se dilatant un peu lorsque la tension augmente et se contractant lorsqu'elle s'abaisse. Pourtant, pour d'autres (55) la p-hydroxyéphédrine exerce un effet vaso-constricteur propre sur les vaisseaux des masses musculaires et de la peau chez le Chat. La répétition des doses ne conduit pas à un phénomène de tachyphylaxie (117) et, contrairement à ce qui a été signalé à propos de la méthylparédrine (Véritel - Pressitan) l'effet hypertenseur se maintient même à posologies importantes.

La p.hydroxyéphédrine a été surtout utilisée en Allemagne (nom déposé : Suprifen) pour combattre les états de fatigue accompagnés d'hypotension et les troubles circulatoires. Elle a été préconisée, en particulier, dans la préparation aux interventions chirurgicales et, à titre prophylactique, pour prévenir les accidents nitritoïdes pouvant se produire lors de l'administration endoveineuse d'arsénoïques.

Nos essais ont consisté d'une part à comparer l'activité de la p.hydroxyéphédrine à son dérivé -3:5 diiodé puis à rechercher l'égalité d'action entre DISU et la L adrénaline ; enfin nous avons voulu mettre en évidence, par enregistrement de l'oncographie rénale, le pouvoir vasoconstricteur propre de ces différentes substances.

Le tableau IV rassemble les résultats numériques obtenus sur trois chiens en administrant SU et DISU à molarité égale et à des doses différentes.

L'examen de ces chiffres montre que DISU se comporte par rapport à SU comme DIS par rapport à S : l'effet tensionnel est augmenté d'une façon significative (de 2 à 4 fois) et surtout la durée d'action est très prolongée (de 2 à 10 fois). La physionomie des tracés, comme le montre celui reproduit sur la figure n° 7, rappelle en tous points ceux obtenus

Tableau IV

Effets tensionnels comparés de la p-hydroxyéphédrine (SU) et de son dérivé -3:5 diiodé (DISU) chez le Chien anesthésié (mébubarbital sodique) et atropiné.

PRÉPARATION	SUBSTANCE INJECTÉE	QUANTITÉ INJECTÉE (mole/kg)	NIVEAU TENSIONNEL INITIAL (mm Hg)	ÉLÉVATION TENSIONNELLE (mm Hg)	DURÉE D'ACTION (h. mn)
Chien mâle 10 kg	SU DISU	0,3.10 ⁻⁶ »	170 »	24 110	40 min. 1 h. 35 min.
Chien mâle 15 kg	SU DISU	1,5.10 ⁻⁶ »	130 »	40 86	14 min. 1 h. 25 min.
Chien mâle 17 kg	SU DISU	1.7.10 ⁻⁶ »	150 »	36 100	7 min. 1 h. 15 min.

avec la synéphrine et son dérivé diiodé : aspect diphasique de type adrénalinique pour le précurseur, élévation tensionnelle plus franche puis plateau et retour très progressif pour le DISU.

Dans le tableau V nous avons réuni les résultats numériques obtenus en comparant les effets de la L adrénaline à ceux du DISU administrés à des doses provoquant un clocher hypertenseur identique ; puis en répétant les injections du dérivé diiodé, dans le but de rechercher un éventuel phénomène de tachyphylaxie ; enfin, en injectant en fin d'expérience la L adrénaline à des doses différentes afin de se rendre compte si l'action tensive de cette amine subirait quelques modifications après plusieurs administrations successives de DISU.

L'examen de ces chiffres montre que le DISU est 200 fois moins actif que la L adrénaline mais, à clocher hypertensif identique, sa durée d'action est 120 fois supérieure. Si l'on exprime l'action tensive obtenue par la mesure des aires des tracés enregistrés on se rend compte que la diiodo-3:5 p.hydroxyéphédrine conduit à une aire environ 30 fois plus importante que celle provoquée par la L adrénaline. Par ailleurs, à la répétition des doses, il n'apparaît aucun phénomène de tachyphylaxie et

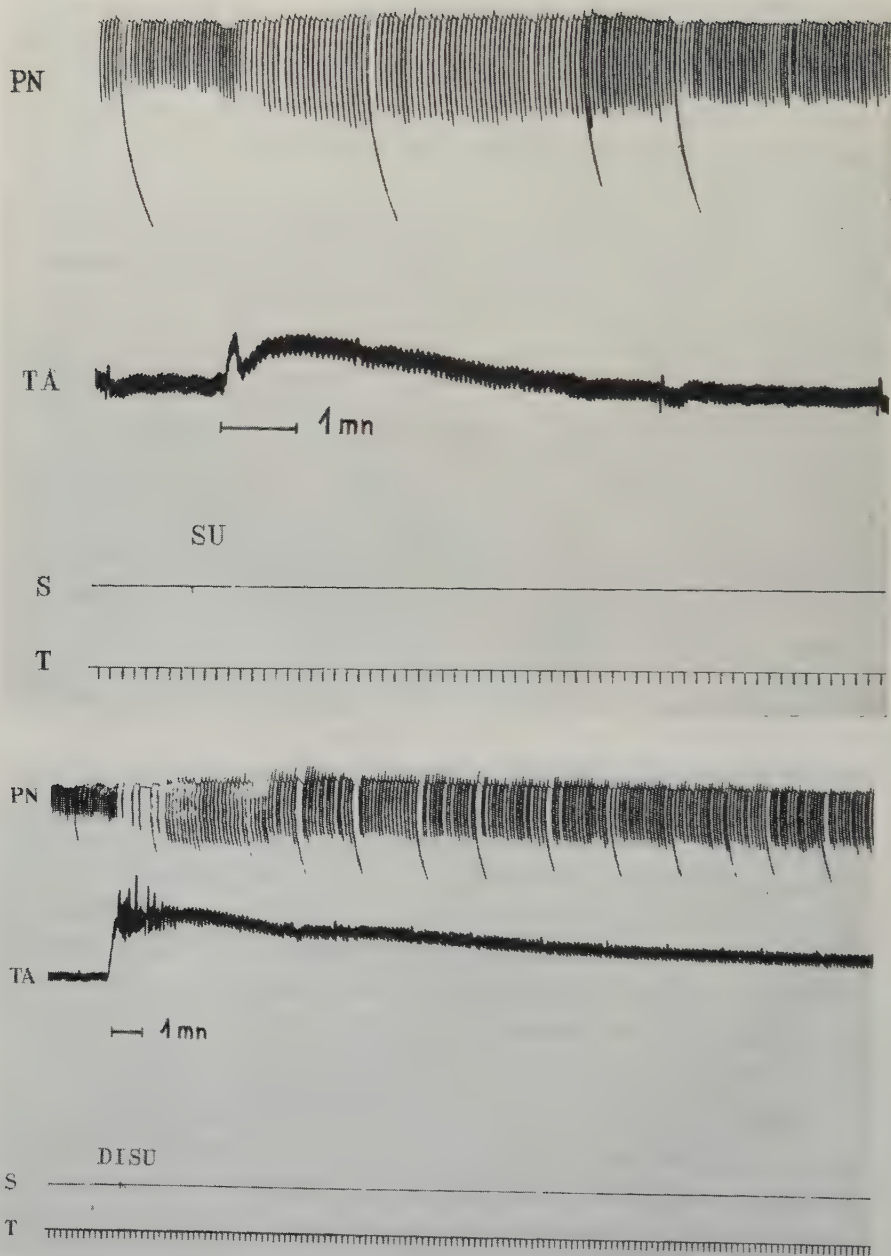


FIGURE N° 7 — Effets tensionnels et respiratoires comparés de la p.hydroxyéphédrine (SU) et de la diido — 3:5 p.hydroxyéphédrine (DISU) à la dose de $1,7 \cdot 10^{-6}$ mole/Kg chez un chien mâle (11 Kg.) T = temps (10 sec.). S = signal. TA = tension artérielle. PN = pneumogramme. Les deux clichés photographiques ne sont pas à la même échelle.

Tableau V

Effets tensionnels comparés de la L adrénaline et de la -3:5 diido p.hydroxyéphédrine chez le Chien anesthésié (mébubarbital) et atropiné.

PRÉPARATION	SUBSTANCE INJECTÉE	QUANTITÉ INJECTÉE (mole/kg)	NIVEAU TENSIONNEL INITIAL (mm Hg)	ELÉVATION TENSIONNELLE (mm Hg)	DURÉE DE LA RÉPONSE
Chien mâle 19 kg Mébubarbital Atropine	L Ad	5.10^{-8}	180	43	10 sec.
	DISU	$0,5.10^{-6}$	»	44	20 min. 30 sec.
	»	»	»	40	15 min.
	»	»	»	44	21 min.
	»	»	»	40	30 min.
	L Ad	$2,5.10^{-8}$	»	34	20 sec.
	»	5.10^{-8}	»	60	3 min. 20 sec.

la mesure des aires enregistrées à chaque injection fait même état d'une légère augmentation de l'effet initial. Elle est due non seulement à l'allongement de la durée de la réponse mais encore à la physionomie du tracé qui revient très progressivement et sans décrochement à son niveau initial aussitôt après qu'il ait atteint son élévation maxima. Enfin, la L adrénaline administrée postérieurement à quatre injections successives de DISU, fournit une réponse plus importante qu'au départ (50% environ) mais surtout d'une durée 20 fois supérieure. Nous avons déjà observé un phénomène analogue à propos de la diido-3:5 synéphrine et, par ailleurs, il a été également signalé pour la p.hydroxyéphédrine elle-même (8).

La différence de comportement entre DISU et SU d'une part et DIS et S d'autre part se poursuit également pour ce qui concerne leurs répercussions cardiaques : la p.hydroxyéphédrine provoque chez le Chien

une tachycardie importante (le pouls passe de 150 à 220 pulsations-minute) et l'électrocardiogramme fait état de troubles du type adrénalinique. Le DISU, au contraire, détermine une bradycardie qui ramène le pouls de 210 à 150 tandis que pendant les premières minutes qui suivent l'injection, on observe quelques extrasystoles qui disparaissent rapidement laissant place à un tracé électrocardiographique normal. Nous avons voulu confirmer ces résultats sur le Rat et le tableau VI rassemble les valeurs que nous avons obtenues en injectant SU et DISU à des doses différentes et à molarité égale chez des animaux dont chacun n'est traité que par une seule substance. Avant l'injection, quatre déterminations sont effectuées, de façon à s'assurer que le rythme cardiaque des animaux, anesthésiés à l'éther, est constant. Par ailleurs nous avons pu constater que cette anesthésie est sans répercussions cardiaques pendant tout le temps qu'ont duré les expériences.

Tableau VI

Variations du rythme cardiaque (pulsations/minute) avant et après administration de SU et DISU chez le Rat anesthésié (éther) et maintenu à la température de + 18° C.

SUBSTANCES INJECTÉES ET DOSES (10 ⁻⁶ mole/100 g)		PULSATIONS/MINUTES									
		AVANT	APRÈS INJECTION								
			5 sec	30 sec	1 mn	2 mn	4 mn	8 mn	10 mn	15 mn	20 mn
SU	0,1	430	435	431	441	446	450	440	450	445	445
	0,1	364	345	341	362	416	425	405	395	375	375
	0,3	284	300	326	375	385	377	380	378	370	345
	0,3	321	354	365	402	435	394	366	366	360	367
DISU	0,1	340	330	177	161	186	207	193	186	210	199
	0,1	357	182	212	230	231	255	300	257	262	272
	0,2	313	292	133	187	201	210	203	212	207	209
	0,3	414	333	334	313	321	315	286	280	287	271
	0,3	380	267	270	276	264	270	264	262	246	240

L'examen de ces chiffres confirme ce qui a été observé chez le Chien : la p.hydroxyéphédrine accélère le rythme cardiaque du Rat et l'effet obtenu suit l'augmentation des doses (à la 10^e minute l'augmentation moyenne est insignifiante pour une dose de $0,1 \cdot 10^{-6}$ mole/100 g et passe à 24% pour une dose de $0,3 \cdot 10^{-6}$ mole/100 g). Le dérivé diodé se comporte d'une façon tout à fait différente : il fait preuve comme le DIS et le DINS d'une activité bradycardisante qui conduit à des valeurs plus importantes que l'effet tachycardisant du précurseur et qui semble ne pas être influencée par les doses administrées. En effet, à la 10^e minute, la variation est de -36% pour $0,1 \cdot 10^{-6}$ mole/100 g, de -38% pour $0,2 \cdot 10^{-6}$ mole/100 g et de -32% pour $0,3 \cdot 10^{-6}$ mole/100 g.

L'existence de ce ralentissement du rythme cardiaque apparaît donc s'observer de règle pour les dérivés -3:5 diodés des p.hydroxyphénylêthanolamines. Il doit s'accompagner d'une augmentation des propriétés vaso-constrictives périphériques, sinon il serait difficile de comprendre que l'activité sur la pression artérielle générale de ces composés est néanmoins supérieure à celle de leurs précurseurs tachycardisants. Aussi, avons-nous enregistré sur le Chien les variations du volume rénal en même temps que les répercussions tensionnelles. Le tracé reproduit sur la figure n° 8, fourni à titre d'exemple, fait état des résultats obtenus en administrant la p.hydroxyéphédrine et son dérivé diodé à molarité égale ($1,5 \cdot 10^{-6}$ mole/kg). On est conduit ainsi à un phénomène semblable à celui que nous avons obtenu avec la synéphrine et son dérivé -3:5 diodé : DISU provoque une vaso-constriction rénale plus importante (6 fois) que son précurseur non iodé et d'une durée très nettement supérieure (5 fois). De son côté, SU se comporte de la même façon que la L adrénaline en ce sens que l'effet est immédiat mais de durée brève (1 minute) tandis que, en utilisant des doses déterminant des clochers hypertensifs sensiblement égaux, la valeur de la réponse est trois fois plus faible (44mm/Hg pour L Ad et 14 mm/Hg pour SU).

L'étude des pneumogrammes montre que, chez tous les animaux étudiés, l'amplitude des mouvements respiratoires est augmentée dans de notables proportions pour le dérivé -3:5 diodé et d'une façon plus discrète pour le précurseur. C'est bien ce que l'on observe sur le tracé reproduit sur la figure n° 8 tandis que sur celui de la figure n° 7 on observe une bradypnée transitoire qui se produit en même temps que les troubles du rythme cardiaque. Cette augmentation de la ventilation pul-

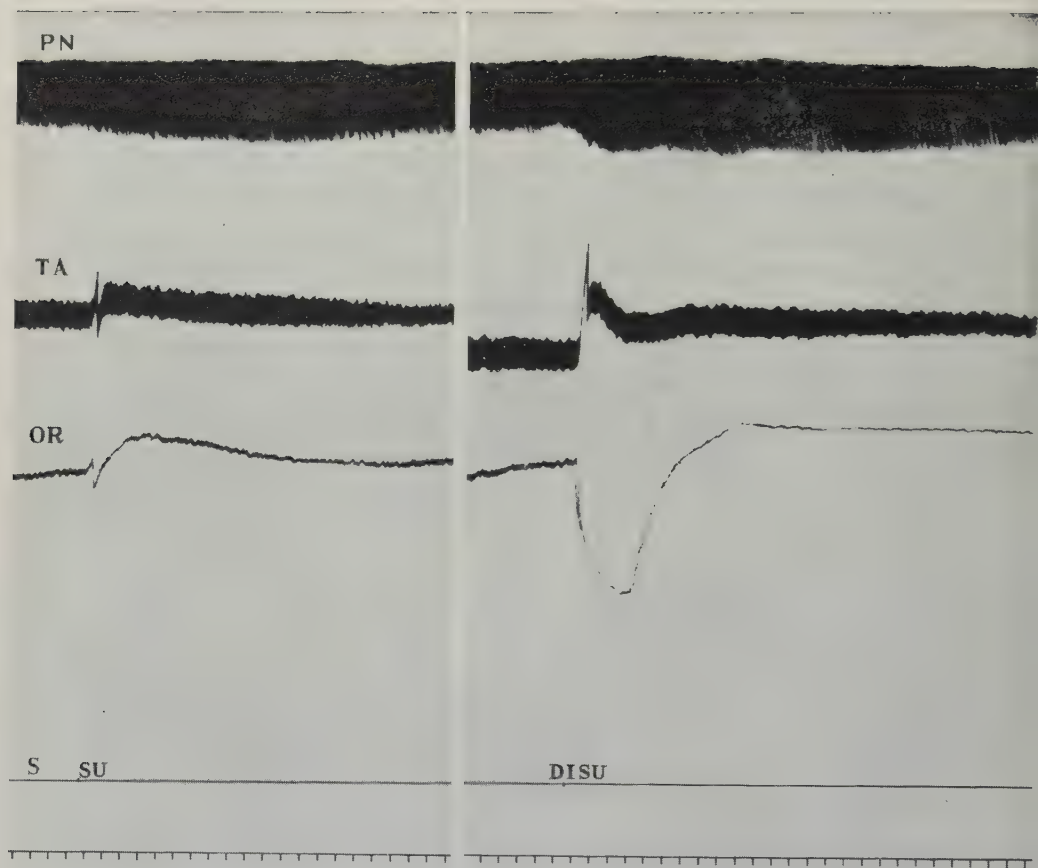


FIGURE N° 8 — Effets tensionnels et respiratoires comparés du Suprifène (SU) et du diiodo-3:5 Suprifène (DISU) à la dose de $1,5 \cdot 10^{-6}$ mole/Kg chez un chien male (15 kg). T = temps (Imm). S = signal. OR = oncographie rénale. TA = tension artérielle. PN = pneumogramme.

monaire n'est pas particulière à DISU et nous l'avons observée avec d'autres dérivés diiodés mais elle apparaît toujours nettement plus importante avec ce composé.

Enfin, nous avons recherché si les différences de comportement entre DISU et SU se vérifieraient également à propos des effets de ces substances sur la consommation d'oxygène chez le Rat. Dans ce but, nous avons administré la p.hydroxyéphédrine et son dérivé -3:5 diiodé à molarité égale et à différentes doses en suivant le mode opératoire qui a été précédemment décrit. Les graphiques reproduits sur la figure n° 9 rendent compte des variations (%) de la consommation d'oxygène exprimée en ml d'oxygène consommée en une minute et pour 100 grammes de poids corporel, les valeurs retenues étant les moyennes des résultats fournis par les six animaux. On voit que la p.hydroxyéphédrine, à la dose de $2,5.10^{-6}$ mole/100 g augmente d'une façon significative la consommation d'oxygène. Le maximum est rapidement atteint (dès la première demi-heure) puis les valeurs décroissent régulièrement pour revenir au niveau initial à la troisième heure. Par contre, les différences sont nettement plus faibles en ce qui concerne le dérivé diiodé. On note une augmentation à la première heure alors qu'à tous les autres temps les mesures sont remarquablement constantes. L'allure générale des phénomènes est identique en utilisant des doses doubles de chacune des substances (5.10^{-6} mole/100 g). Toutefois, il convient de signaler que le dérivé diiodé fait preuve, à cette concentration, d'une certaine toxicité puisque tous les animaux ont succombé soit immédiatement après l'expérience (1 animal) soit le lendemain matin (4) soit le surlendemain (1). Par contre, le précurseur injecté à la même dose molaire a été parfaitement toléré, de même d'ailleurs que les deux composés lorsqu'ils sont administrés aux doses de $2,5.10^{-6}$ mole/100 g.

Il apparaît ainsi une nouvelle analogie dans les activités biologiques du DISU et du DIS car, si on ne tient pas compte du phénomène qui intervient à la première heure, on sera amené à considérer que la diiodation annule l'augmentation de la consommation d'oxygène dont font preuve les précurseurs.

8. — N isopropylparédrine (PP) et diiodo-3:5 isopropylparédrine (DIPP). — Chimiquement, le précurseur dérive de la p.hydroxyamphétamine par la substitution d'un reste isopropyle sur l'azote aminé. Il ne

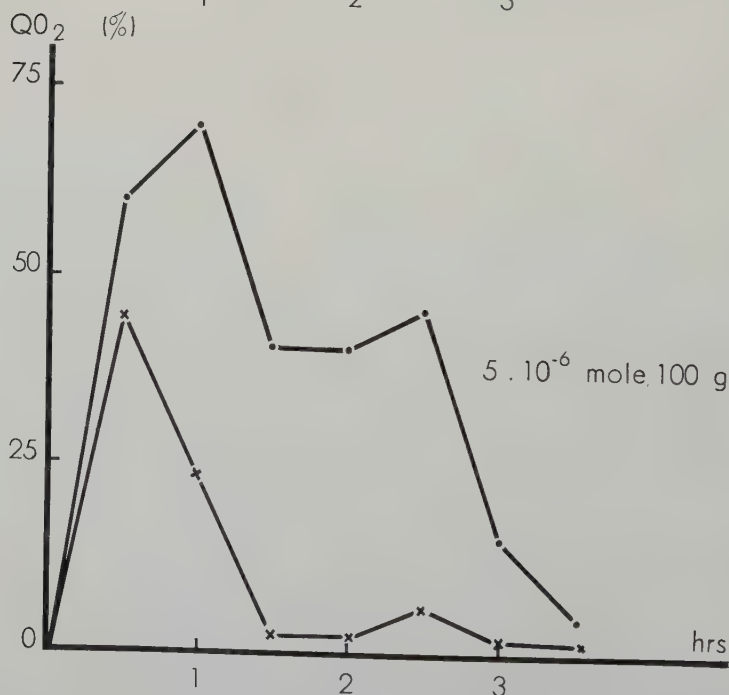
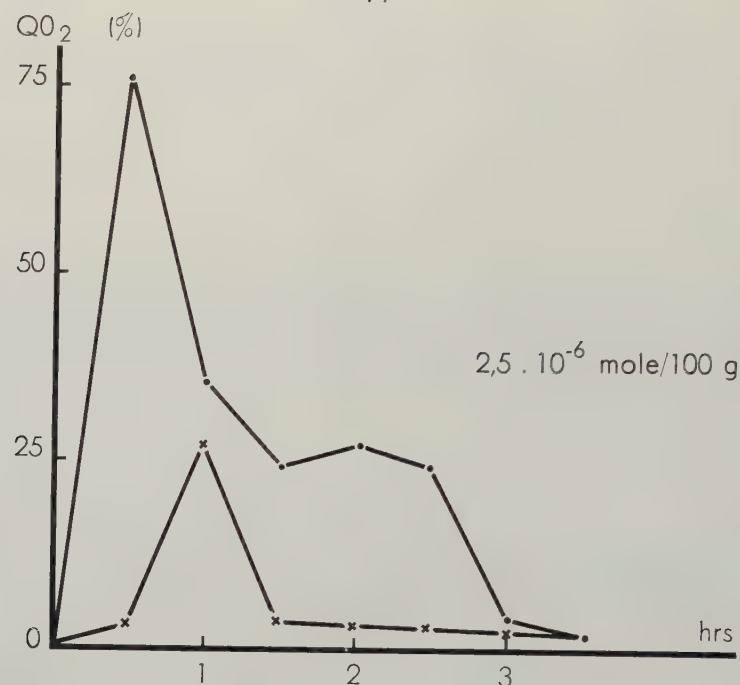


FIGURE N° 9 — Variations de la consommation d'oxygène (%) en ordonnées en fonction du temps (hrs) en abscisses chez le Rat traité à molarité égale par le p. hydroxyéphédrine (SU — •) et son dérivé — 3 : 5 diiodo (DISU = x).

semble avoir fait l'objet d'aucune publication du moins en ce qui concerne ses activités biologiques. Ainsi que le laisse prévoir sa nature de dérivé N isopropylé, le produit se comporte en hypotenseur et son effet sur la tension artérielle générale s'apparente à celle de l'isopropyl noradrénaline (Isoprénaline) : il détermine une hypotension rapide et fugace. Aux doses que nous avons utilisées chez le Chien (4.10^{-6} mole/kg), on ne note aucune modification du rythme cardiaque et de la physionomie de l'électrocardiogramme.

A molarité égale, le dérivé -3:5 diiodé fait preuve d'une activité hypotensive très nettement augmentée ainsi que le montre le tracé reproduit sur la figure n° 10. Cette augmentation de l'effet tensionnel ne s'accompagne d'aucune modification du rythme cardiaque et des caractéristiques de l'électrocardiogramme. A l'injection, on observe un fléchissement discret et fugace des mouvements respiratoires.

Enfin, il faut signaler qu'en élevant les doses ($7,5$ et 10.10^{-6} mole/kg) PP et surtout DIPP déterminent des accidents cardiaques et respiratoires. Il en résulte qu'à des doses molaires tolérables pour le DIPP, le précurseur ne provoque pratiquement aucune activité tensionnelle caractéristique. C'est bien ce que l'on observe sur le tracé fourni à titre d'exemple.

9. N. butylparédrine (BP) et diiodo-3:5 N butylparédrine (DIBP). —

Le précurseur est l'analogue N butylé du précédent et nous n'avons trouvé dans la littérature aucune indication sur ses propriétés biologiques.

Ainsi que le montre le tracé reproduit sur la figure n° 11, il détermine, chez le Chien et à la dose de 4.10^{-6} mole/kg, une réponse hypotensive de type isoprénalinique sans modification appréciable du rythme cardiaque et des caractéristiques électrocardiographiques. Le pneumogramme témoigne d'une légère augmentation du rythme ventilatoire au moment de l'injection, sans que l'amplitude ne soit modifiée. Par la suite, cependant, on observe le phénomène inverse : la fréquence des mouvements respiratoires diminue et l'amplitude augmente légèrement.

Administré à molarité égale, le dérivé -3:5 diiodé fait preuve d'une activité hypotensive légèrement augmentée (+ 30%) et d'une durée prolongée (la différence est sensiblement du même ordre). Le rythme cardiaque et le tracé électrocardiographique ne subissent aucune modi-



FIGURE N° 10 — Effets tensionnels et respiratoires comparés de la N isopropylparadrine (PP) et de la diiodo — 3 : 5 N isopropylparadrine (DIPP) à la dose de $4 \cdot 10^{-6}$ mole/Kg chez un chien femelle (12 Kg.) T = temps (30 sec.). S = signal. TA = tension artérielle. PN = pneumogramme.

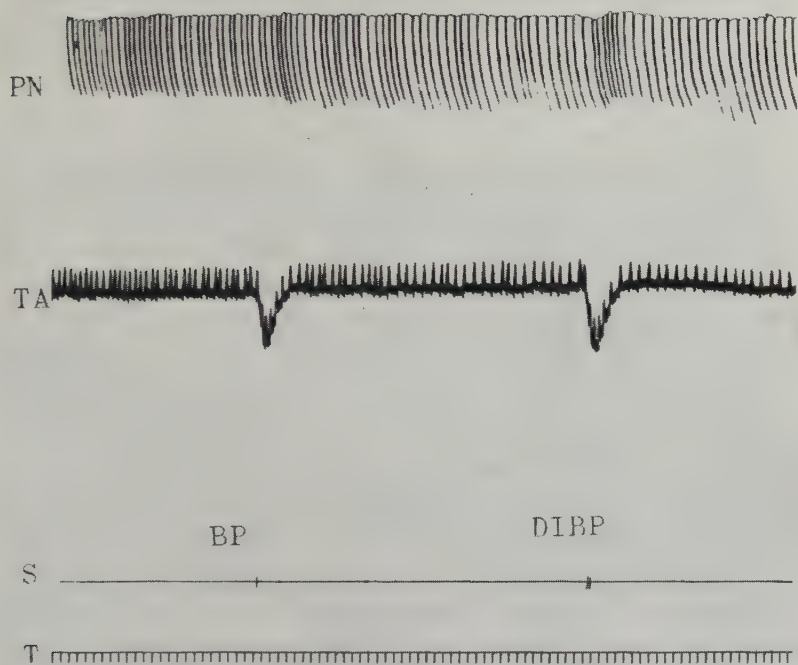


FIGURE N° 11 — Effets tensionnels et respiratoires comparés de la N butylparadrine (BP) et de la diiodo — 3 : 5 N butylparadrine (DIBP) à la dose de 4.10^{-6} mole/Kg chez un chien mâle (9 Kg). T = temps (10 sec.). S = Signal. TA = Tension artérielle. PN = Pneumogramme.

fication. Comme son précurseur, DIBP accélère transitoirement le rythme des mouvements respiratoires puis en ralentit la fréquence en même temps que l'amplitude augmente faiblement.

La N butylparédrine et son dérivé -3:5 diodé se comportent donc comme leurs analogues N isopropylés encore que la différence entre précurseur et dérivé halogéné apparaît beaucoup moins sensible.

10. — **N benzylparédrine (BZP) et diiodo-3:5 N benzylparédrine (DIBZP).** — Chimiquement, le précurseur est l'analogue N benzylé de la parédrine et, comme pour les deux amines précédentes, son activité tensives ne semble pas avoir été signalée.

Administrée par la voie endoveineuse et aux doses de 0,5 à $2 \cdot 10^{-6}$ mole/kg chez le Chien, la benzylparédrine donne lieu à un effet tensionnel caractéristique ainsi que le montre le tracé reproduit sur la figure n° 12. A l'injection, on observe une réponse hypotensive franche mais fugace et qui est suivie immédiatement par une élévation tensionnelle qui est, dans certains cas, plus importante. A la dose de $3 \cdot 10^{-6}$ mole/kg, la réponse hypotensive l'emporte mais cependant on observe encore une légère action hypertensive secondaire et dont la durée d'action est nettement plus longue. Dans le même temps apparaît une discrète tachycardie (le pouls qui était à 145 passe à 165 puis retourne rapidement à son taux initial). Enfin le pneumogramme montre à l'injection une accélération du rythme respiratoire sans modification appréciable de l'amplitude.

Le dérivé -3:5 diodé, à molarité égale, fournit une réponse hypotensive légèrement supérieure (25%) mais dont la physionomie en outre est différente : on ne peut plus observer de réaction hypertensive secondaire. Il en résulte que, globalement, les effets hypotenseurs sont manifestement augmentés. Le pneumogramme traduit des modifications identiques à celles du précurseur ; le rythme cardiaque reste inchangé et il en est de même pour ce qui concerne la physionomie de l'électrocardiogramme.

11. — **p.hydroxy N isopropylnoréphédrine (SUP) et diiodo-3:5 p.hydroxy N isopropylnoréphédrine (DISUP).** — Le précurseur est un isomère de position de la butylsynéphrine et ne diffère de la p.hydroxyéphédrine que par la substitution à l'azote qui est réalisée par un reste

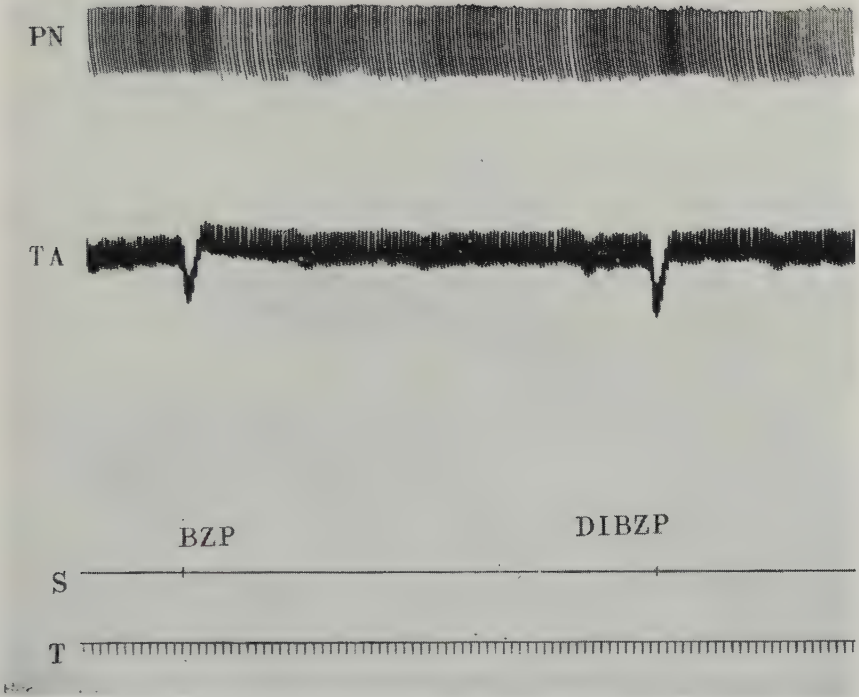


FIGURE N° 12 — Effets tensionnels e trespriatoires comparés de la N benzyl-parédrine (BZP) et de la diiodo — 3 : 5 N benzylparédrine (DIBZP) à la dose de 3.10^{-6} mole/Kg chez un chien femelle (12 Kg) T = temps (10 sec.) S = signal. TA = tension artérielle. PN = pneumogramme.

isopropyle. Il en résulte que la substance fera preuve de propriétés hypotensives qui ne paraissent d'ailleurs pas avoir été signalées jusqu'ici.

Ainsi que le montre le tracé reproduit sur la figure n° 13, l'activité hypotensive de la p.hydroxy N isopropylnoréphédrine est réduite puisqu'il faut atteindre des doses de 5.10^{-5} à 1.10^{-4} mole/kg pour l'observer alors que des injections antérieures successives de 2, 3, 4.10^{-5} mole/kg ont seulement pour conséquence une baisse régulière du tracé tensionnel sans qu'on puisse noter d'accidents significatifs.

Par contre le dérivé -3:5 diiodé pour des doses de 5.10^{-5} et 1.10^{-4} mole/kg a une activité hypotensive beaucoup plus importante à la fois en amplitude et en durée d'action. Enfin, pendant toute la durée de l'expérimentation, on ne note aucune modification du rythme cardiaque et de la physionomie de l'électrocardiogramme malgré la répétition des injections. De son côté, le pneumogramme traduit une diminution régulière de l'amplitude des mouvements respiratoires accompagnée par une augmentation de fréquence sensible lors de l'administration du dérivé diiodé à la plus forte dose.

Après diiodation en -3:5, la p.hydroxy N isopropylnoréphédrine se comporte donc comme les trois amines hypotensives étudiées précédemment : elle augmente les effets hypotenseurs.

12. Butylsynéphrine (BS) et diiodo-3:5 butylsynéphrine (DIBS). — Chimiquement ce composé ne diffère de la synéphrine que par le remplacement du substituant méthyle à l'azote par un reste n butyle. Par ailleurs, l'examen des formules constitutives montre qu'il est un isomère de position de la p.hydroxy N isopropyl éphédrine (SUP) dont l'étude a fait l'objet du paragraphe précédent.

Les premiers travaux pharmacologiques et cliniques concernant le butylsympathol sont relativement récents (56-87-9). Ils ont pu établir que le composé détermine une vasodilatation des capillaires et des pré-capillaires chez différentes espèces animales (Chat, Chien et Lapin) comme chez l'homme. Cette vasodilatation est suffisante pour s'opposer à la gangrène provoquée par l'injection d'un mélange adrénaline-ergotamine dans la région de l'origine de la queue du Rat (21).

Pendant plusieurs années le butylsympathol a surtout fait l'objet d'études physiologiques (56-76-78-80-100). En particulier HERMANN et son école (78-80) ont mis à profit sa longue durée d'action pour tenter

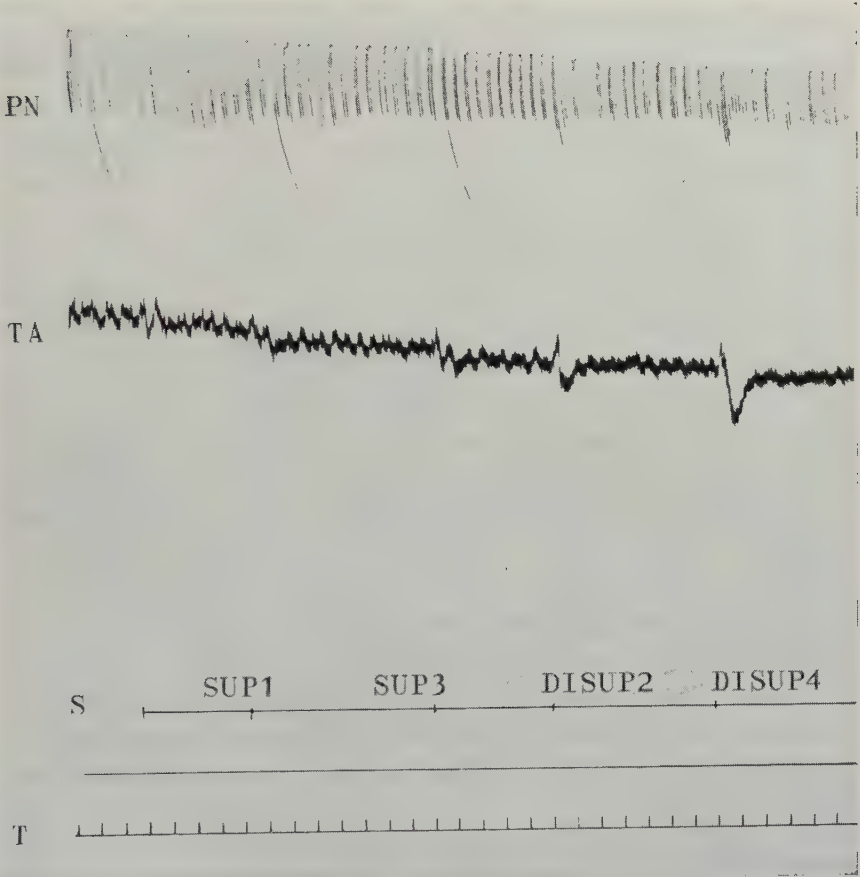


FIGURE N° 13 — Effets tensionnels et respiratoires comparés de la p. hydroxy N isopropylnoréphédrine (SUP) et de la diiodo —3 :5 p. hydroxy N isopropylnoréphédrine (DISUP) à la dose de $50 \cdot 10^{-6}$ mole/K (1 et 2) et $100 \cdot 10^{-6}$ mole/Kg (3 et 4) chez un chien mâle (12 kg). T = temps (30 sec.). S = Signal. TA = tension artérielle. PN = pneumogramme.

de démontrer un des aspects du mécanisme de l'adrénaline. Pour ces auteurs, le butylsympathol est capable de bloquer les centres responsables des réponses hypotensives, ceux-là même que l'on devait par la suite désigner sous le nom de récepteurs β . Dans de telles conditions, l'effet hypotenseur initial de l'hormone médullo-surrénalienne est aboli tandis que son activité hypertensive est augmentée et il en résulte que l'adrénaline se comportera, alors, comme la noradrénaline. Ces phénomènes ont été confirmés (100) tandis que les conclusions de certains auteurs (76) sont quelque peu différentes.

Par la suite, le butylsympathol a été utilisé dans la pratique médicale courante. En France, il est spécialisé sous le nom de Vasculat et présenté sous les différentes formes injectables et orales. Il a déjà fait l'objet d'un certain nombre de publications (26-28-97-101-142-161) qui motivent ses principales indications dans le traitement des perturbations circulatoires périphériques locales de toute origine (artérites des membres inférieurs, maladie de Raynaud, œdèmes post-traumatiques, syndromes post-thrombophlébitiques, céphalées et sensations vertigineuses dues à des spasmes artériels, à la sclérose cérébrale ou à l'hypertension).

Pour ce qui nous concerne, les essais obtenus en comparant BS à DIBS injectés chez le Chien à molarité égale, nous ont conduit à des résultats qui sont réunis dans le tableau VII.

Ces chiffres confirment que le butylsympathol exerce une activité hypotensive très particulière : en valeur absolue, la baisse tensionnelle n'est pas très importante mais sa durée d'action est très longue puisqu'elle atteint couramment une heure en mettant en œuvre des doses qui correspondent à celles utilisées normalement en clinique. Il convient à ce sujet de souligner la différence de la physionomie de la réponse obtenue entre la p.hydroxy N isopropyléphédrine et le butylsympathol qui sont, comme il a été dit plus haut, isomères de constitution. Avec le premier de ces composés, on obtient une hypotension fugace et de type isoprénalinique ; le tracé obtenu avec le second est totalement différent ce qui constitue un nouvel exemple de l'influence de la forme de la chaîne latérale sur les activités adrénérgiques.

De son côté le dérivé -3:5 diiodé fait preuve d'une activité hypotensive dans la plupart des cas moins importante et d'une durée toujours moins longue que celle de son précurseur non iodé. Mais en outre, et

Tableau VII
Effets tensionnels comparés de BS et DIBS
chez le Chien anesthésié et atropiné.

PRÉPARATION	SUBSTANCE INJECTÉE	DOSES (mole/kg)	ABAISSEMENT DE LA TENSION (mm/Hg)	DURÉE D'ACTION
Chien femelle 13 kg	BS	$2,5.10^{-6}$	10	25 min.
	DIBS	»	18	14 min.
Chien femelle 9,5 kg	BS	$2,5.10^{-6}$	46	1 h.
	DIBS	»	38	50 min.
Chien mâle 19 kg	BS	$2,5.10^{-6}$	20	55 min.
	DIBS	»	14	24 min.
Chien femelle 14 kg	BS	5.10^{-6}	26	1 h.
	DIBS	»	16	30 min.

ainsi que le montre le tracé reproduit sur la figure n° 14, l'allure générale de la réponse hypotensive est différente. Le butylsympathol conduit constamment à une chute tensionnelle franche puis le niveau revient très lentement à sa valeur initiale, quelquefois même on observe un véritable plateau et ce n'est que dans les dernières minutes que la tension remonte progressivement. Par contre, avec le dérivé -3:5 diodé, on note, après la chute tensionnelle initiale, une remontée rapide (quelques secondes) puis le tracé se maintient en un plateau qui est toujours inférieur à celui obtenu avec le butylsympathol utilisé à molarité égale. Le butylsympathol, comme son dérivé -3:5 diodé, ne semble pas modifier la ventilation pulmonaire ainsi que le montre le tracé reproduit à titre d'exemple sur la figure n° 14. Certaines fois, cependant, on observe une augmentation fugace de l'amplitude des mouvements respiratoires tandis que leur rythme reste inchangé.

Les répercussions cardiaques chez le Chien et aux doses que nous avons utilisées ne sont pas significatives. D'une manière générale, le précurseur détermine une légère tachycardie (de l'ordre de 10%) tandis

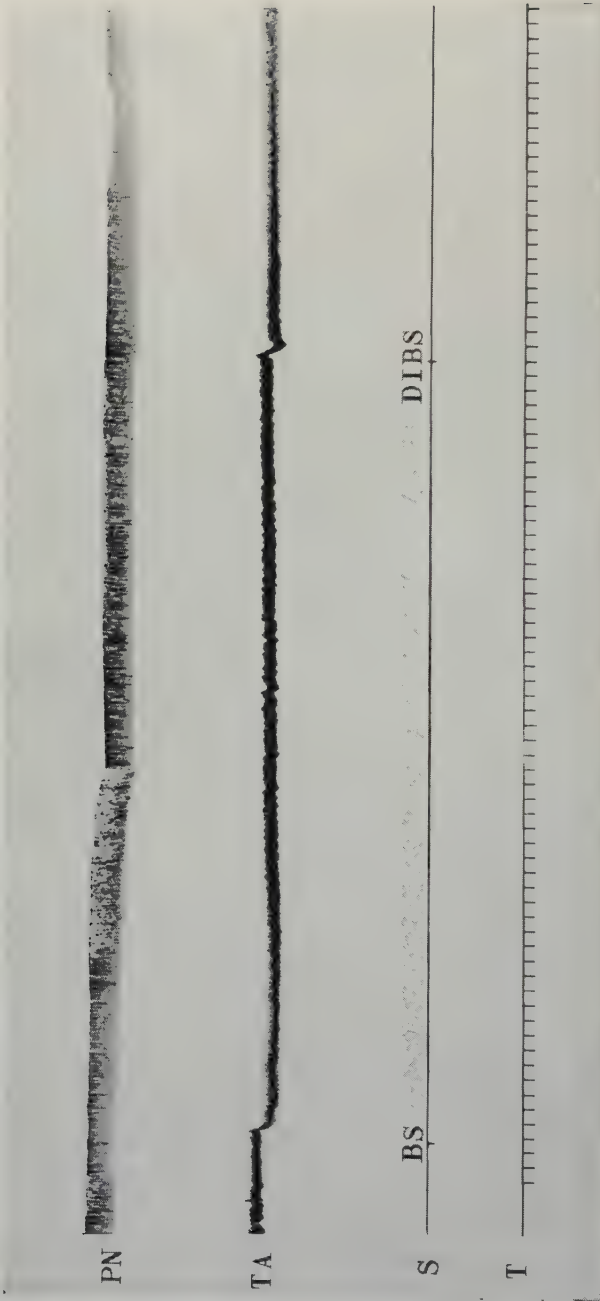


FIGURE N° 14 : Effets tensionnels et respiratoires comparés de la N butylsynéphrine (BS) et de la diido -3.5 N butylsynéphrine (DIBS) à la dose de $2,5.10^{-3}$ mole/kg chez un chien femelle (13 kg). T = temps (1 mn.) S = signal.
TA = tension artérielle. PN = Pneumogramme.

que le dérivé diodé, comme nous l'avons toujours observé jusqu'ici, fait preuve d'un effet bradycardisant du même ordre. Par ailleurs le tracé électrocardiographique ne subit aucune modification dans les deux cas. Comme nous l'avons fait avec la p.hydroxyéphédrine, nous avons voulu vérifier sur le Rat les modifications apportées par le butylsympathol et son dérivé diodé sur le rythme cardiaque. Le tableau VIII réunit les résultats obtenus sur des animaux recevant BS et DIBS à des doses 50 à 100 fois supérieures à celles qui ont été utilisées chez le Chien.

Tableau VIII

Variations du rythme cardiaque (pulsations/minute) avant et après administration de BS et DIBS chez le Rat anesthésié (éther) et maintenu à la température de + 18° C.

SUBSTANCES INJECTÉES ET DOSES (10-6mole/100 g)		PULSATIONS/MINUTE								
		AVANT	APRÈS INJECTION							
			30 sec	1 mn	2 mn	4 mn	8 mn	10 mn	15 mn	20 mn
BS	0,5	333	300	287	287	289	277	263	243	254
	0,5	296	277	275	273	288	330	322	314	310
DIBS	0,5	317	287	280	285	276	273	275	275	255
	0,5	315	295	270	283	287	280	287	275	270

Ces chiffres font état de phénomènes un peu différents de ceux qui ont été observés chez l'Homme et chez le Chien. Ils montrent, en effet, qu'aux doses utilisées, le butylsympathol et son dérivé diodé exerce un effet bradycardisant. Ce résultat est assez difficile à interpréter en ce qui concerne le précurseur puisque, agissant préférentiellement sur les récepteurs β selon AHLQUIST ou FURCHGOTT, il devrait faire preuve d'une action tachycardisante. Par contre, une fois encore, le dérivé -3:5 diodé diminue le rythme cardiaque d'une façon significative.

Enfin, pour compléter l'étude des principales activités biologiques de ces deux substances, nous avons recherché leurs comportements sur la consommation d'oxygène du Rat normal. Dans ce but, nous avons utilisé l'appareillage et le mode opératoire précédemment décrits et mis en œuvre des quantités moléculairement identiques à celles qui avaient

été choisies pour la synéphrine, la p.hydroxyéphédrine et leurs dérivés -3:5 diiodés. Le tableau IX rassemble les résultats numériques auxquels nous avons été conduits.

Tableau IX

Variations de la consommation d'oxygène (mlO₂/mn/100g)
chez le Rat normal après administration intrapéritonéale
des différentes substances.

SUBSTANCE	DOSES (10 ⁻⁶ mole /100 g)	TEMPS (HEURE)					
		0	0,5	1	1,5	2	2,5
BS	6	2,05	2,21	2,02	2,07	2,06	2,05
DIBS	6	2,17	2,10	1,7	1,3	1,7	1,9
DIBS	12	2,05	1,95	1,75	1,3	1,3	1,5

Ces résultats montrent que le précurseur est pratiquement sans action sur la consommation d'oxygène tandis que le dérivé -3:5 diiodé détermine une diminution discrète mais qui semble significative. Cependant ce résultat qui rappelle ce que nous avons observé pour la diiodo-3:5 synéphrine doit être interprété avec prudence. En effet, alors que les animaux traités par le butylsympathol supportent apparemment sans accidents les doses que nous avons utilisées, par contre, le dérivé -3:5 diiodé fait preuve à molarité égale d'une action hypnogène importante et analogue à celle que nous avons signalée à propos du DIS. La diminution de la consommation d'oxygène nous semble devoir être rapportée à cette action secondaire qui s'estompe d'ailleurs rapidement après l'expérience sans provoquer d'autre dommage aux animaux.

DISCUSSION

L'ensemble de ces résultats expérimentaux appelle un certain nombre de remarques qui seront présentées en discutant séparément les effets de la diiodation sur les propriétés biologiques des amines hypertensives d'une part et des amines hypotensives de l'autre.

1° Répercussions de la diiodation en -3:5 sur diverses propriétés biologiques dans la série des p.hydroxyphénylalcylamines hypertensives.

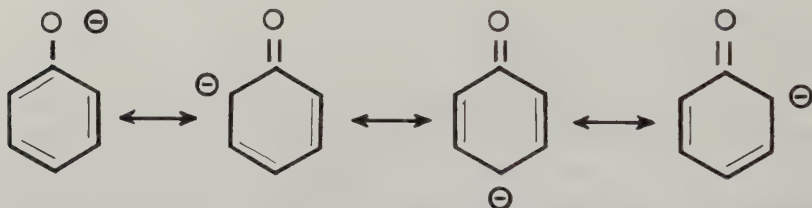
Les essais physiologiques ont porté sur sept amines qui ne diffèrent entre elles que par la constitution de la chaîne latérale. Les variations structurales portent sur la présence ou l'absence d'une fonction alcool secondaire sur le carbone β , d'un reste méthyle sur le carbone α et par la classe de l'amine en ω . Mais, dans tous les cas, l'azote aminé n'est séparé du noyau aromatique que par deux atomes de carbone car cette structure est indispensable pour que le composé qui la porte manifeste au mieux les activités adrénérgiques.

La première constatation qui s'impose est que la diiodation en -3:5 de ces diverses amines n'a pas pour conséquence des effets identiques, ce qui illustre ainsi l'importance du rôle joué par la chaîne latérale dans la série des sympathomimétiques bâtis sur la phényléthylamine. Il apparaît en effet que, si la substitution par un reste méthyle au niveau du carbone α n'influe pas d'une façon conséquente sur le comportement du produit, par contre la fonction alcool secondaire sur le carbone β va conditionner la réponse physiologique quelle que soit par ailleurs la nature de la fonction amine. Pour les substances dérivées de la p.hydroxyphényléthylamine (tyramine, N méthyltyramine, p.hydroxyamphétamine et N méthyl p.hydroxyamphétamine), la diiodation diminue d'une façon significative l'effet hypertenseur en amplitude et, dans la plupart des cas, en durée d'action. Pour les substances apparentées à la p.hydroxyphényléthanolamine, c'est le contraire que l'on constate: l'élévation tension-

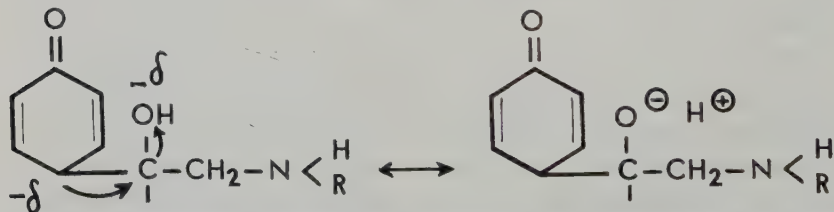
nelle est augmentée d'une façon plus ou moins importante et, dans tous les cas, la durée d'action est prolongée dans des proportions qui peuvent dépasser dix fois.

Les déplacements électroniques dus à la mésomérie et à la polarisation autorisent à émettre une hypothèse qui essaie d'expliquer, au moins en partie, certains de ces phénomènes.

Considérons tout d'abord le cas des précurseurs non iodés. Le groupement fonctionnel hydroxyle qui est accepteur d'électrons par polarisation permanente en série aliphatique est, au contraire, donneur d'électrons en série aromatique du fait des phénomènes de mésomérie résultant de la conjugaison des liaisons insaturées. Le nuage électronique subit ainsi un déplacement qui a pour conséquence d'enrichir préférentiellement la densité électronique des carbones o, o' et p. ainsi que le montrent les hybrides de résonance que l'on admet actuellement dans la représentation de l'ion phénoxyde :



Par polarisation, le carbone β sera, à son tour, enrichi en électrons et, par suite, le caractère acide selon BRONSTED et LOEWRY de la fonction hydroxyle qu'il porte sera exalté puisque l'oxygène fonctionnel aura plus facilement tendance à libérer l'hydrogène sous forme de proton ainsi que le montrent les formes limites suivantes :



Il est logique de penser que la polarité des différentes fonctions portées par les amines adrénérergiques doit jouer un rôle important au moins dans la fixation des molécules actives au niveau des récepteurs spécifiques. Dans de telles conditions, on comprendrait que, l'acidité de la fonction alcool secondaire étant augmentée, la réponse physiologique

aille dans le même sens. On rend compte ainsi du fait que les p.hydroxyphényléthanolamines sont toujours plus actives que les p.hydroxyphényléthylamines correspondantes. Par ailleurs, on pourra également comprendre pourquoi les coefficients d'activité cardiovasculaires des amines adrénérgiques non phénoliques apparaissent du même ordre que l'on soit ou non en présence d'une fonction alcool secondaire sur le carbone β .

Dans le cas des dérivés -3:5 diiodés, les mécanismes qui viennent d'être envisagés seront renforcés. En effet, les atomes d'iode sont attracteurs d'électrons par suite des phénomènes de polarisation permanente mais ils sont donneurs d'électrons en raison de l'effet mésomère et, comme il est de règle générale, ce dernier l'emporte en définitive. Le déplacement électronique qui en résulte va intéresser d'une part la fonction phénol et, d'autre part, les autres atomes de carbone du noyau benzénique et en particulier celui qui porte la chaîne latérale. Au niveau de la fonction phénol, l'enrichissement en électrons du carbone qui la porte va entraîner une augmentation importante du caractère acide et nous avons tout d'abord pensé que cette modification de polarité était essentiellement responsable des propriétés hypertensives accrues présentées par le dérivé -3:5 diiodé de la synéphrine (91-92-93). Or, à la lumière des recherches exposées dans ce travail, ce fait ne peut être érigé en loi générale puisque la diiodation en même position provoque une diminution importante des effets chez les p.hydroxyphényléthylamines au lieu de l'augmentation qui devrait se produire si l'hypothèse précédente était valable. Il est donc nécessaire de faire intervenir la fonction alcool secondaire dans le déterminisme de ce phénomène. Or, les déplacements électroniques apportés par les atomes d'iode vont s'ajouter à ceux résultant de la présence de la fonction phénol et, ceci, sur tous les atomes de carbone du noyau benzénique dont, en particulier, le carbone portant la chaîne latérale. Par polarisation, le carbone β puis la fonction hydroxyle qui s'y trouve fixée, seront à leur tour enrichis en électrons. L'acidité de la fonction alcool secondaire sera dès lors à nouveau exaltée et on pourra, comme précédemment, considérer tout au moins pour le moment, que ce mécanisme renforce les effets physiologiques caractéristiques.

Si cette façon de voir est admise, on comprendra que les amines adrénérgiques p.hydroxyphénoliques porteuses d'une fonction alcool secondaire en β sont toujours plus pressives que leurs dérivés désoxy

dans toutes les séries et ce que nous avons observé dans ce travail ne serait alors qu'un cas particulier d'une règle qui apparaît générale et dont de nombreux exemples ont été établis depuis longtemps.

Mais un second point mérite une attention particulière. Il est, en effet, admis à l'heure actuelle qu'un certain nombre d'amines adrénérgiques ne possède pas un effet tensionnel propre (23-32). Telles sont en particulier la tyramine, l'amphétamine, la N méthylamphétamine et l'éphédrine. Ainsi que BURN et ses collaborateurs (31-32-33-34-35) ont essayé de le démontrer à propos de la Tyramine, ces amines adrénérgiques dites « indirectes » dépendent, pour la manifestation de leurs effets physiologiques, de la présence des catécholamines dans les tissus et, en particulier, de la noradrénaline qu'elles seraient capables de libérer de leurs « récepteurs de stockage ». Ainsi s'expliquerait, entre autres, que la tyramine n'a pratiquement plus d'effet sur l'animal résérpiné chez lequel on a pu, par ailleurs, montrer que les réserves en noradrénaline ont été épuisées par l'action préalable de l'alcaloïde. Or, il suffit d'injecter à nouveau la catécholamine à un tel animal pour que l'activité pressive de la tyramine réapparaisse. Cette hypothèse, mise en doute par NASMYTH (119-120) a, par contre, été confirmée par d'autres auteurs (37-146-164). C'est ainsi qu'il a pu être montré que les granules chromafines isolés libèrent spontanément de la noradrénaline mais que, sous l'action de la tyramine, cette libération est beaucoup plus importante (23).

En l'acceptant, nous serions alors amenés à conclure que la structure -3:5 diiodée enlève aux aryléthylamines à action indirecte la plus grande partie de leur possibilité de libérer les catécholamines. L'alourdissement de la molécule par les deux volumineux atomes d'iode empêcherait peut-être la diiodo-3:5 tyramine de pénétrer dans les récepteurs et de prendre la place de la noradrénaline ou, tout au moins, ne serait plus stériquement convenable pour en déplacer suffisamment. Dans la mesure où la N méthyltyramine, la p.hydroxyamphétamine et son dérivé N méthylé se comportent comme la tyramine, il apparaîtrait alors que la diiodation en -3:5 ne pourra que diminuer leur activité tensionnelle alors qu'elle l'exaltera pour les amines adrénérgiques possédant un pouvoir hypertenseur qui leur est propre.

Les effets tenseurs d'une amine biogène apparaissent actuellement comme la résultante de plusieurs mécanismes physiologiques qui inter-

viennent en même temps : action directe sur les différents récepteurs spécifiques existant au niveau des fibres artérielles et répercussions sur le rythme et l'amplitude des contractions cardiaques qui conditionneront la puissance du débit sanguin circulant dans les vaisseaux. Il y avait donc lieu d'étudier dans chaque cas la part qui revient à l'un ou l'autre de ces mécanismes.

En ce qui concerne les effets cardiaques, il apparaît une différence dans le comportement des p.hydroxyphényléthylamines et celui des p.hydroxyphényléthanolamines. Les premières, sauf toutefois la p.hydroxyamphétamine, restent pratiquement sans action sur le rythme et l'amplitude des contractions cardiaques, du moins aux doses que nous avons employées. Cette particularité peut d'ailleurs être utilisée en faveur de l'hypothèse de l'action tensive dite indirecte de la tyramine puisque la noradrénaline qu'elle serait capable de libérer n'agit que d'une façon très discrète sur le cœur, contrairement à l'adrénaline. La diiodation de ce premier groupe d'amines n'influe pas d'une manière significative sur le cœur.

A l'opposé, les p.hydroxyphényléthanolamines étudiées dans ce travail (norsynéphrine, synéphrine et p.hydroxyéphédrine) ont un comportement adrénalinique : elles font preuve d'une action tachycardisante et, pour peu que les doses utilisées soient un peu élevées, elles déterminent des modifications du tracé électrocardiographique analogues à celles provoquées par l'hormone médullo-surrénalienne. Quant aux dérivés diiodés correspondants (DINS, DIS et DISU) ils exercent au contraire un effet bradycardisant qui tend à diminuer la force du débit sanguin au niveau des artères. Pour permettre de comprendre que, néanmoins, leur action pressive est plus importante, il apparaît nécessaire que leur effet vasoconstricteur périphérique soit augmenté dans des proportions suffisantes. C'est bien ce que nous avons observé en enregistrant les modifications du volume du rein en même temps que les répercussions sur la pression artérielle générale. Dans les trois cas, on observe une constriction rénale plus énergique et plus durable que pour les précurseurs non iodés. Ce phénomène est accompagné par une anurie plus ou moins longue et qui n'intervient que plus discrètement avec les amines de départ.

Ainsi, il apparaît comme une règle générale que la diiodation en -3:5 des p.hydroxyphényléthanolamines entraîne une augmentation et une

prolongation des effets dits de type α et que ce mécanisme l'emporte sur la diminution du flux sanguin provoquée par la bradycardie qui accompagne par ailleurs cette modification de la structure de base.

Un dernier aspect important des problèmes posés par les amines adrénérgiques repose sur les phénomènes de tachyphylaxie. Ils consistent en l'atténuation, la disparition, voire même l'inversion des réponses physiologiques observables au cours de l'injection répétée à brefs intervalles de certaines substances administrées à doses égales (39). Ces diminutions progressives d'un effet pharmacodynamique apparaissent pour certains auteurs comme un mécanisme général de défense de l'organisme et de nombreuses théories ont été proposées pour essayer d'expliquer ce phénomène (160) sans qu'aucune d'elles ne soit pleinement satisfaisante. Pour les uns il s'agirait d'une saturation des récepteurs spécifiques, d'autres invoquent un épuisement du ou des organes effecteurs en un médiateur libéré par la substance tachyphylactisante ; d'autres, enfin, font appel à une annulation ou même une inversion des effets en raison d'une accumulation des doses au niveau des récepteurs.

Quoi qu'il en soit, il convenait de s'attacher à rechercher une éventuelle action tachyphylactisante des dérivés -3:5 diiodés présentant une activité pressive intéressante et ceci d'autant plus que le DIS (93) donne lieu à ce phénomène. Les résultats que nous avons obtenus ne sont pas faciles à interpréter. En effet, le DINS se comporte à ce sujet comme son dérivé N méthylé. Ceci n'est pas surprenant, à priori, puisqu'une substance sera d'autant plus tachyphylactisante que sa destinée dans l'organisme sera plus longue (39) et c'est bien ce qui s'observe pour DINS comme pour DIS. On aurait dû s'attendre à ce que le même phénomène se manifeste pour DISU. Or c'est le contraire qui se produit : non seulement la répétition des doses ne conduit pas à une diminution des réponses physiologiques mais, en plus, l'aire enregistrée à chaque injection apparaît légèrement augmentée. La seule différence structurale qui existe entre DISU, DIS et DINS est représentée par l'existence d'un reste méthyle sur le carbone α dans le premier de ces composés. Comme il a été établi (12-13) qu'une telle chaîne latérale n'est pas métabolisable par la monoamine oxydase, on aurait pu penser que ceci explique cela. Mais il n'en est sûrement rien puisque l'éphédrine qui donne lieu à des phénomènes de tachyphylaxie particulièrement importants (160) possède elle aussi une substitution méthyle sur le carbone α . L'étude de la tachy-

phylaxie présentée par les -3:5 diiodo p.hydroxyphényléthanolamines n'apporte donc aucun secours à la compréhension de ce phénomène qui apparaît difficilement prévisible.

Parmi les nombreuses manifestations de ces activités biologiques, l'adrénaline, considérée comme le type des amines sympathomimétiques, exerce un effet particulier sur la consommation d'oxygène. Administrée à un animal, elle augmente ses échanges respiratoires d'une façon rapide, importante et fugace à condition toutefois que l'activité thyroïdienne de l'organisme soit intacte. A la dose près, nous avons pu montrer un phénomène en tous points analogues pour la synéphrine tandis que le dérivé -3:5 diiodé de cette dernière amine s'avère pratiquement sans effet à ce sujet (92-114-116). Il présentait un certain intérêt de chercher à savoir si d'autres amines p.hydroxyphénoliques se comporteraient d'une manière analogue. Nous avons choisi la p.hydroxyéphédrine (SU) dont le dérivé -3:5 diiodé (DISU) fait preuve par ailleurs de propriétés biologiques très voisines de celles dont témoigne le dérivé -3:5 diiodé de la synéphrine. Nos essais nous ont montré qu'il en est bien ainsi : la p.hydroxyéphédrine augmente les échanges respiratoires du Rat d'une façon analogue à celle de la synéphrine tandis que la -3:5 diiodo p.hydroxyéphédrine reste pratiquement sans effet, du moins si on l'utilise à des doses où, apparemment, elle n'exerce aucun effet toxique. L'inefficacité de ces dérivés diiodés sur la consommation d'oxygène chez le Rat apparaît donc comme un phénomène général. Il est difficile de l'interpréter dans le cadre de la théorie des récepteurs car la nature de ceux qui peuvent être responsables de cette activité biologique n'est pas encore clairement suggérée. Il nous paraît plus vraisemblable d'invoquer une interférence des diiodo-3:5 p.hydroxyphényléthanolamines avec les hormones thyroïdiennes dont on sait que leur présence est indispensable pour que puissent se manifester les effets calorigéniques des amines adrénérgiques. Ces différents composés sont tous des ortho-diiodophénols et il n'est pas impossible qu'une compétition s'établisse au niveau des récepteurs et empêche ainsi les hormones thyroïdiennes d'agir (116).

2° Répercussions de la diiodation en -3:5 sur diverses propriétés biologiques dans la série des p.hydroxyphénylcoylamines manifestant une activité hypotensive.

Les essais ont porté sur cinq amines ne différant, elles aussi, que par

la forme prise par la chaîne latérale. Les variations structurales portent sur la présence ou l'absence d'une fonction alcool secondaire sur le carbone β et d'un reste méthyle sur le carbone α , enfin sur la nature du reste hydrocarboné substitué à l'azote et dont la condensation en carbone est, dans tous les cas, relativement élevée (isopropyle, n butyle, benzyle).

Là encore, la diiodation en -3:5 n'est pas suivie par des modifications uniformes sur les principaux effets biologiques caractéristiques. Mais, en outre, les résultats auxquels nous avons été conduits ne sont pas ceux qu'il était permis d'attendre après ce que nous avons relaté au sujet des diverses amines hypertensives étudiées précédemment.

Dans le cas des dérivés de la p.hydroxyphényléthylamine, on aurait pu penser que les effets hypotenseurs seraient exaltés puisque, dans cette série, les représentants hypertenseurs ayant leurs réponses tensionnelles diminuées, il était logique de supposer que la diiodation entraînerait une augmentation des effets de type β sur ceux de type α . C'est bien ce que l'on observe avec les Nisopropyle, N butyle et N benzyle p.hydroxyamphétamines dont les dérivés -3:5 diiodés font preuve de propriétés hypotensives plus importantes. Ainsi, pouvait-on, en même temps, envisager une autre hypothèse pour expliquer le comportement des dérivés -3:5 diiodés des p.hydroxyphényléthylamines hypertensives. Les essais effectués ultérieurement devaient montrer qu'il ne peut en être ainsi.

La diiodation en -3:5 des amines hypertensives dérivées de la p.hydroxyphényléthanolamine entraîne non seulement une augmentation des effets α mais encore une diminution des effets β . En effet, l'inversion de l'activité hypertensive est de faible importance après administration préalable d'un inhibiteur α (benzodioxanne 883 F) et, de toutes façons, elle est très inférieure à ce qui se produit avec la synéphrine elle-même. Par ailleurs, il apparaît avec les dérivés diiodés de la norsynéphrine, de la synéphrine et de la p.hydroxyéphédrine, une bradycardie importante et qui s'oppose à la tachycardie de type adrénalinique que manifestent les précurseurs. Il était donc légitime de supposer que, dans les cas où la chaîne latérale présente une fonction alcool secondaire en β , les réponses hypotensives seraient diminuées d'une façon significative par l'halogénéation. Ce phénomène a été en effet observé avec la N butyl-synéphrine dont le dérivé -3:5 diiodé fait preuve d'une activité hypo-

tensive moins importante et surtout de moins longue durée (le plus souvent, elle est moitié moindre). Par contre la diiodo-3:5 N isopropyl p.hydroxyéphédrine (DISUP) se comporte différemment : la réponse hypotensive est augmentée d'une façon significative aussi bien en amplitude qu'en durée d'action, comme nous l'avons observé pour les dérivés isopropylé, n butylé et benzylé de la p.hydroxyamphétamine (DIPP, DIBP, DIBzP).

Il apparaît ainsi dans ce second groupe d'amines que la fonction alcool secondaire fixée sur le carbone β ne joue plus le rôle prépondérant qui est le sien dans le cas des amines hypertensives. Par contre, la substitution d'un reste méthyle sur le carbone α semble conditionner le sens de la réponse : en sa présence, la diiodation en -3:5 augmente les effets hypotenseurs ; en son absence, elle les diminue. S'il en est bien ainsi, ce phénomène est difficile à interpréter. En effet, les déplacements électroniques que la substitution méthylée exerce sur le carbone α puis sur l'azote sont de faible importance. Ils auront tendance à enrichir faiblement en électrons la fonction amine et par conséquent diminueront sa polarité positive. Par ailleurs on voit mal comment la diiodation pourrait intervenir à ce niveau. Les interprétations invoquées à propos des dérivés diiodés des amines hypertensives n'apparaissent d'aucun secours pour ce qui concerne les amines hypotensives. Il se confirme ainsi que les relations qui doivent exister entre activité physiologique et structure chimique sont beaucoup moins nettes à leur sujet et les faits expérimentaux réunis dans ce travail ne permettent peut-être pas de les préciser, du moins pour l'instant.

Arrivés au terme de cet exposé et quelle que soit la destinée des hypothèses que nous avons proposées, il est possible de répondre aux questions qui avaient motivé ce travail. La diiodation en -3:5 ne détermine pas des répercussions uniformes dans la série des p.hydroxyphényl-alcoylamines adrénérgiques. Là encore, le sens de la réponse dépend dans une grande mesure des autres modifications qui sont apportées en même temps à la structure de base. Il en résulte que lors de l'étude des relations existant entre activité biologique et structure chimique dans cette série, il est indispensable de ne faire varier qu'un seul paramètre à la fois. Envisagées sous cet angle, nos recherches ne peuvent que confirmer toutes celles, très nombreuses, qui les avaient précédées.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La préparation des dérivés -3:5 diiodés de certaines p.hydroxyphényléthanolamines et p.hydroxyphényléthylamines adrénérgiques a été réalisée dans le but de rechercher les répercussions apportées par l'halogénéation à la manifestation des principales activités biologiques.

Il a été pris comme critère essentiel l'influence de ces composés sur la pression artérielle générale. Dans chaque cas les effets tensionnels ont été comparés à molarité égale entre, d'une part, le précurseur et, d'autre part, le dérivé diiodé ; les répercussions sur le rythme cardiaque ont été précisées, les expériences étant conduites sur le Chien anesthésié et atropiné.

Les résultats expérimentaux obtenus montrent que la diiodation n'a pas pour conséquence des effets identiques dans toute la série et ceci aussi bien pour les composés à action hypertensive prédominante que pour les composés se comportant en hypotenseurs.

Dans le cas des amines hypertensives, la fonction alcool secondaire substituée sur le carbone β joue un rôle prédominant. Pour les substances dérivées de la p.hydroxyphényléthylamine (tyramine, N méthyltyramine, p. hydroxyamphétamine et N méthyl p.hydroxyamphétamine), la diiodation diminue d'une façon significative l'effet hypertenseur en amplitude et, dans la plupart des cas, en durée d'action. Pour les substances apparentées à la p.hydroxyphényléthanolamine (norsynéphrine, synéphrine p.hydroxyéphédrine) c'est le contraire que l'on constate : l'élévation tensionnelle est augmentée d'une façon plus ou moins importante et, dans tous les cas, la durée d'action est prolongée dans des proportions qui peuvent dépasser dix fois. Des hypothèses sont proposées pour tenter d'expliquer cette différence de comportement.

Dans le cas des p.hydroxyphényl alcoylamines hypotensives la présence de la fonction alcool secondaire apparaît ne pas jouer un rôle aussi important. Par contre, la substitution au niveau du carbone α par un reste méthyle conditionne le sens de la réponse. Lorsque la chaîne latérale présente une telle substitution (N isopropyl, N butyl, N benzyl parédrines, N isopropyl p.hydroxyéphédrine) la diiodation augmente la

réponse physiologique alors qu'elle la diminue d'une manière significative dans le cas contraire (N butyl norsynéphrine). Les interprétations invoquées à propos des dérivés diiodés des amines hypertensives ne semblent d'aucun secours pour rendre compte des phénomènes observés en ce qui concerne les amines hypotensives.

Ces résultats expérimentaux soulignent l'importance du rôle joué par la forme de la chaîne latérale dans la manifestation des activités biologiques caractéristiques des arylalcoylamines adrénérgiques. Ainsi se confirme à nouveau la dépendance souvent étroite qui existe entre chacun des détails structuraux et l'impossibilité de pouvoir conclure si plusieurs de ces paramètres sont modifiés en même temps sur le squelette de base.

BIBLIOGRAPHIE

A

1. AHLQUIST R.P. — A study for the adrenotropic receptors. *Amer. J. Physiol.* 1943, **153**, 586-600.
2. AHLQUIST R.P. et LEVY B. — Adrenergic receptive mechanism of Canine ileum. *J. Pharmacol. exp. therap.* 1959, **127**, 146-149.
3. ALLES G.A. — Bronchodilator activity of tyramine and its Nmethyl derivate. *Proc. Soc. exptl. Biol. Med.* 1933, **31**, 385-6.
4. ALLES G.A. — The comparative physiological actions of DL β phenylisopropylamines. I. — Pressor effect and toxicity. *J. Pharmacol. exp. therap.* 1933, **47**, 339-554.
5. ALLES G.A. et PRINZMETAL M. — The comparative physiological activity of DL β phenylisopropylamines. *J. Pharmacol. exp. therap.* 1933, **48**, 161-174.
6. ALLWOOD M.J. et GINSBURG J. — The effect of Dibenyline on the vascular response to sympathomimetic amines in the forearm. *J. Physiol. (London)* 1959, **147**, 57.
7. ALLWOOD M.J. et GINSBURG J. — The effect of Phenoxybenzamine (Dibenyline) on the vascular response to sympathomimetic amines in the forearm. *J. Physiol. (London)* 1961, **158**, 219-228.
8. ANDREU S.M. — Electrocardiographic changes produced by acetylcholine and adrenaline. The influence of other pharmacologic agents. *Trabajos inst. Nacl. Cienc. Med.* 1933-34, **2**, 577-635.
9. ANSCHÜTZ H.F. et SCHROEDER W. — Effect of various pharmacological substances in the capillaries and the arteriovenous anastomoses in the extremity in Dogs. *Z. Ges. Exptl. Med.* 1950, **116**, 291-9.
10. ARIENS E.J. — Various types of receptors for sympathomimetic drugs. *A Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms.* 1960, p. 264-274.
11. AXELROD J. — O methylation of catecholamines in vitro and in vivo. *Science.* 1957, **126**, 400-401.
12. AXELROD J. — Metabolism of catecholamines in vitro and in vivo. *Pharmacol. Rev.* 1959, **11** part. 2, 402.
13. AXELROD J. — Metabolism of Epinephrine and other sympathomimetic amines. *Physiol. Rev.* 1959, **39**, n° 4, 761-775.
14. AXELROD J. et TOMCHICK R. — Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J. Biol. Chem.* 1958, **233**, 702-705.
15. AXELROD J., INSCOE J.K., SENOH S. et WITKOP B. — O-methylation, the principal pathway for the metabolism of epinephrin and norepinephrin in the Rat. *Bioch. Biophys. Acta* 1958, **27**, 210-211.

B

16. BACQ Z.M. — The metabolism of Adrenaline. *Pharmacol. Rev.* 1948, **1**, 1-26.
17. BAGGINI A. — Effect on the isolated frog eye of extracts of the posterior salivary glands of octopods and their active substances. *Boll. Soc. Ital. biol. sper.* 1954, **30**, 113-115.
18. BANSI H.W. et KALINKE M. — The effects of analeptics on the circulation of the blood and the gases of arterial and veinous blood after administration of various analeptics. *Z. ges. exptl. Med.* 1938, **103**, 301-319.

19. BARGER G. et DALE H.H. — Chemical structure and sympathomimetic actions of amines. *J. Physiol.* 1910, **41**, 19-59.
20. BARGER H.H. — Some applications of organic chemistry in Biology and Medicine. 1 vol. New-York, 1930.
21. BEIGLBOCK W. — Influence of butylsympathol (vasculat) on ergotamine gangren in the rat. Naumyn Schmiedebergs arch. exptl. Pathol. Pharmak. 1953, **217**, 430.
22. BEYER K.H. — Sympathomimetic amines. The relation of structure to their action and inactivation. *Physiol. Rev.* 1946, **26**, 169-197.
23. BLASCHKO J. — Formation of pressive amines. Hypertension recent advances. The second Hahnemann Symposium on hypertensive disease. 1 vol. Lea et Febiger. Edit. Philadelphia. 1961, p. 321-329.
24. BLOCK R.J. et BOLLING D. — The aminoacid composition of Proteins and Foods. C.C. Thomas Springfield (Illinois), 1951, p. 576.
25. BLOCK R.J., DURRUM E.L. et ZWEIG G. — A manual of Paper chromatography and paper electrophoresis. Second Edition. Ac. Press. Inc. Publ. (New-York). 1958, p. 132.
26. DU BOISTESSELIN R. — Pouvoir vaso-dilatateur du butylsympathol sur les vaisseaux mésentériques. *Presse Médicale.* 1959, **67**, 1293-1294.
27. BOLLING D., SOBER H.A. et BLOCK R.J. — Quantitative separation and determination of small amounts of Histidine and tyrosine employing paper chromatography. *Fed. Proc.* 1949, **8**, 185.
28. BOUREL M. et LENOIR P. — Essai thérapeutique du butylsympathol. *Thérapie.* 1959, **14**, 523-533.
29. BOVET D. et BOVET-NITTI F. — Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif. S. Karger (Bâle), 1948, 1 vol. 848 pages.
30. BOVET D. et BOVET-NITTI F. — Rapports de structure entre sympathomimétiques et sympatholytiques. De l'adrénaline à l'ergotamine. *Actualités pharmacologiques*, 6^e série, 1 vol. Masson (édit.) 1953, 21-50.
31. BURN J.H. — The action of tyramine and ephedrine. *J. Pharmacol. exp. therap.* 1932, **46**, 75.
32. BURN J.H. — Tyramine and other amines as noradrenaline releasing substances. A Ciba Foundation Symposium on Adrenergie mechanism. 1 vol. Churchill (London), 1960, p. 326.
33. BURN J.H. et RAND M.J. — Reserpine and Adrenaline in artery walls. *Lancet.* 1957, **2**, 1097.
34. BURN J.H. et RAND M.J. — The actions of sympathomimetic amines in animals treated with reserpine. *J. Physiol. (London)* 1959, **147**, 135.
35. BURN J.H. et RAND M.J. — The relation of circulating noradrenaline to the effect of sympathomimetic stimulation. *J. Physiol. (London)* 1960, **150**, 295.

C

36. CASTRO DE LA MATA R., PENNA M. et AVIADO D.M. — Reversal of sympathomimetic bronchodilatation by dichloro isoproterenol. *J. Pharmacol. exp. Therap.* 1962, **135**, 197-203.
37. CESSION-FOSSION A. — La tyramine agit chez le Rat comme libérateur de noradrénaline. *C. R. Soc. Biol.* 1962, **156**, 538.
38. CHALMERS J.R., DICKSON G.I., ELKS J. et HEMS B.A. — Synthesis of thyroxine and related substances. V. — A synthesis of L Thyroxine from L tyrosine. *J. Chem. Soc.* 1949, **715**, 3424-3433.
39. CHEVILLARD L. — Contribution à l'étude du phénomène de tachyphylaxie. *Thérapie.* 1963, **18**, 720-743. , ,

40. A Ciba Foundation Symposium on adrenergic mechanisms. (British Pharmacological Society), 1 vol. 632 pages, Churchill Ed. (London) 1960.
41. COWAN F.F., CANNON C., KOPPANYI T. et MAENGWYN-DAVIES G.D. — Reversal of phenylalkylamines, tachyphylaxis by norepinephrine. Science. 1961, **134**, 1069-70.

D

42. DANTLO R. — Un test pour l'appréciation de la résistance des futurs opérés. Presse Médicale 1949, n° **48**, 698.
43. DANTLO R. — Un test pour l'appréciation de la résistance des futurs opérés. Presse Médicale 1949, n° **56**, 793.
44. DALE H.H. — On some physiological actions of ergot. J. Physiol. 1906, **34**, 163-206.
45. DATTA R.L. et PROSAD N. — Halogenation. XVI. Iodination by means of nitrogen iodide or by means of iodine in the presence of ammonia. J. Amer. Chem. Soc. 1917, **39**, 441-456.
46. DATTA R.L. et CHATTERJEE N. — Halogenation, XV. Direct iodination of hydrocarbons by means of iodine and nitric acid. J. Amer. Chem. Soc. 1917, **39**, 439.
47. DELLABELLA D. et GALLI G. — Sympathol, its pharmacological properties. Arch. Intern. Pharmacodynamie 1935, **101**, 81-98.
- 47 bis DELTOUR G.-H. — Biosynthèse et métabolisme de l'hormone thyroïdienne étudiée à l'aide de l'iode radioactif. Thèse Doctorat ès-Sciences, 132 pages, 1953. Imprimerie Maurice Declume, Lons-le-Saunier.

E

48. EICHLER O. — Pharmacology of veritol (H 75). Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 1937, **187**, 429-43.
49. ERSPAMER V. et BORETTI G. — Identification and characterization by paper chromatography of enteramine, octopamine, tyramine, histamine and allied substances in extracts of posterior salivary glands and in other tissues of vertebrates and invertebrates. Arch. intern. Pharmacodynamie. 1951, **88**, 296-332.
50. ERSPAMER V. — Identification of octopamine as 1-p (hydroxyphenyl) ethanolamine. Nature, 1952, **169**, 375-6.
51. ERSPAMER V. et FALCONIERI G. — Paper chromatography study on hydroxyphenylalkylamines of barley germs. Naturwissenschaften 1952, **39**, 431-2.
52. ESCHER R.J. — Actions of phenylethylamines on heart irregularities. Acta physiol. Pharmacol. Neerl. 1956, **5**, 115-6.
53. VON EULER U.S. et LILJESTRAND G. — The effect of adrenaline, Sympathol, Tyramine, ephedrine and histamine on the gaseous exchange and circulation in man. Skand. arch. physiol. 1929, **55**, 1-25.

F

54. FLECKEN H. — Experimentelle untersuchungen und Klinische Beobachtungen über die Wirksamkeit des para und meta sympathols. Arch. exptl. Path. Pharmacol. 1932, **168**, 400-412.
55. FOLKON B., FROST J. et UVNAS B. — Action of adrelone and some other sympathomimetic drugs on the muscular, cutaneous and splanchnic vessels of the Cat. Acta. Physiol. Scand. 1948, **15**, 412-20.

56. FOSTER W., KUSCHINSKY G. et LULLMANN H. — The adrenolytic action of DL 1-(4 hydroxyphényl) -1 hydroxy-2 nbutyl amino éthane Arch. exptl. Path. Pharmacol. 1950, **210**, 23-30.
57. FOURNEAU E. et BOVET D. — Recherches sur l'action sympatholytique d'un nouveau dérivé du dioxanne. Arch. Intern. Pharmacod. Therap. 1933, **46**, 178-191.
58. FROHLICH A. et LOEWI O. — Über eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch cocain. Naunyn Schgmiedebergs arch. exptl. Path. Pharmacol. 1910, **62**, 160.
59. FURCHGOTT R.F. — Pharmacology of vascular smooth muscle. Pharmacol. Rev. 1955, **7**, 183-265.
60. FURCHGOTT R.F. — The receptors for épinephrine and norepinephrine. Pharmacol. Rev. 1959, **1**, 429-441.
61. FURCHGOTT R.F. — Receptors for sympathomimetic amines Ciba foundation Symposium on Adrenergic mechanisms. Churchill (London) 1960, p. 173-188.

G

62. GADDUM J.H. — Tryptamine receptors. J. Physiol. (London) 1953, **119**, 363-8.
63. GHIRETTI F. — Enteramine, Octopamine and Tyraminé in the external and internal secretions of the posterior salivary glands of octopods Arch. Sci. Biol. 1953, **37**, 435-441.
64. GOODMAN L.S. et GILMAN A. — The pharmacological basis of therapeutics. The Mac Millan Company (New-York) Second Edition 1958, 1 vol. 1831 pages.
65. GURD M.R. — Physiological action of dihydroxyphenylethylamine and sympathol. Quart. J. Pharm. Pharmacol. 1937, **10**, 188-211.
66. GOTSEV T. — Importance of the blood vessels and heart for the regulation of blood pressure. VIII. — Action of hypophysin, tonephin, ergotamine, sympathol, suprifén, chloroforme, stimulation of the spinal chord and other agencies. Arch. exptl. Path. Pharmacol. 1941, **147**, 571-583.
67. GREEN H.D., DENISON A.B., WILLIAMS O., WILLIAMS D.R., GARVEY A.H. et TABOR C.G. — Comparison of the potency of dibenzyline, Ilidar, Phentolamine and tolazoline in blocking the vasoconstrictor responses in canine muscle to lumbar sympathetic stimulation and to intra-arterial injections of L. épinéphrine and L. norepinephrine. J. Pharmacol. exptl. therap. 1954, **112**, 462-472.
68. GREEN H.D., MC LEOD J.A., ANDERSON D.A. et DENISON A.B. — Comparison of the blockade produced by Dibenzyline, Ilidar, Tolazoline and Phentolamine on the vasomotor responses in Skin induced by sympathetic nerve stimulation with the blockade of its responses to L épinephrine and L norepinephrine. J. Pharm. exp. therap. 1954, **112**, 218-230.
69. GROSS F., TRIPOD J. et MEIER R. — Regitin (Präparat 7337) ein neues imidazolin-Derivat mit spezifischer sympatholytischen Wirkung. Schweiz. Med. Wochschr. 1951, **15**, 351-357.
70. GUNN J.A. — The pharmacological actions and therapeutic uses of some compounds related to Adrenaline. British M.J. — 1939, **2**, 155-160 et 214-219.

H

71. HARINGTON C.R. et BARGER C. — Chemistry of thyroxine. III — Constitution and synthesis of Thyroxine. Biochem. J. 1927, **21**, 169.

72. HARTMANN M. et ISLER H. — Chemische Konstitution und pharmacologische Wirksamkeit von in -2 Stellung substituierten Imidazolen. Arch. exp. Path. Pharmacol. 1939, **192**, 141-154.
73. HARTUNG W.H. — Epinephrine and related compounds : influence of structure on physiological activity. Chem. Rev. 1931, **9**, 399-465.
74. HARTUNG W.H. — Inactivation and Intoxication of pressor amines. Ann. Rev. Biochem. 1946, **15**, 593-616.
75. HAZARD R., HAZARD J. et MOUILLIE P. — Inversion chez le lapin par quelques adrénolytiques des effets hypertenseurs de l'adrénaline et la noradrénaline. Arch. intern. Pharmacodyn. Therap. 1958, **113**, 136-147.
76. HAZARD R., BEAUVALLET M., HAZARD J. et MOUILLIE P. — Le mécanisme de l'abaissement de la pression artérielle observée chez le Chien soumis à des perfusions continues d'adrénaline et de noradrénaline à doses hypertensives. J. Physiol. (Paris) 1959, **51**, 53-64.
77. HERMANN H. — La lyse et l'inversion des effets tensionnels de l'adrénaline. Actualités pharmacologiques. 8^e série. — Masson édit. 1955, p. 87-106.
78. HERMANN H. — Les mécanismes de la lyse et de l'inversion des effets hypertenseurs de l'adrénaline. Arch. intern. Pharmacodynam. 1957, **110**, 83-91.
79. HERMANN H., JOURDAN F. et BONNET V. — Action sympatholytique et adrénoinversion de la -2 benzylimidazoline. C.R. Soc. Biol. (Paris) 1941, **135**, 1653-1655.
80. HERMANN H., CHATONNET J. et VIAL J. — Quelques faits sur le phénomène de l'inversion de l'adrénaline. J. Physiol. (Paris) 1954, **46**, 384-386.
81. HEYMANNS C. et BAYLESS F. — The action of (β -p hydroxyphenyl) isopropyl méthylamine. Arch. intern. Pharmacodyn. 1937, **56**, 319-326.

J

82. JACOBSEN E., CHRISTENSEN J.J., ERIKSEN F. et HOLD J. — Analeptic actions of sympathomimetic amines. Scandinav. arch. physiol. 1938, **79**, 258-281.

K

83. KAKIMOTO Y. et ARMSTRONG M.D. — Feder. Proc. 1960, **19**, 295. Cité par Pisano J.J. et al. (J. Biol. chem. 1961, **236**, 898-901).
84. KARRER P. — Organic chemistry 3^e Edition anglaise. Elsevier publishing Company, 1947, p. 434.
85. KAYSER C. — Que savons-nous de l'adrénaline et de la noradrénaline sur l'effecteur ? Colloque du C.N.R.S. Lyon, 1957, p. 121-142.
86. KENDALL E.C. et OSTERBERG A.T. — Chemical identification of thyroxine, J. Biol. Chem. 1919, **40**, 265.
87. KESTERMANN E. et WENDENBURG W. — Clinical investigation on a vasodilator and depressor adrenaline derivate. Med. Monatschrif., 1950, **4**, 758-759.
88. KIESE M. — Pharmacological studies on the smooth muscle of the lung, with special references to some substances resembling ephedrine. Arch. Exptl. Path. Pharmacol., 1935, **178**, 342-366.
89. KIESE M., GARAN R. et KRAUTWALD A. — The effect on the heart of ephedrine and related substances. Klin. Wochschrif. 1938, **17**, 967-971.

90. KIRKWOOD S. et MARION L. — The biogenesis of alkaloids. I. — The isolation of N methyltyramine from barley. *J. Amer. Chem. Soc.* 1950, **72**, 2522-2524.
91. KLEPPING J., MICHEL R., TRON-LOISEL H. et TRUCHOT R. — Etude expérimentale des propriétés hypertensives des -3 iodo et -3:5 diiodo -4 hydroxyphényl N méthyléthanolamines. *C. R. Soc. Biol.* (Paris) 1960, **154**, 2001-2005.
92. KLEPPING J., MICHEL R., BRIET S., TRON-LOISEL H. et TRUCHOT R. — Répercussions de certaines substitutions en -3 sur les principaux effets de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.* (Paris) 1961, **140**, 2296-2301.
93. KLEPPING J., MICHEL R., TRON-LOISEL H., TRUCHOT R. et BRIET S. — Synthèse et activités biologiques de certains dérivés thyroïdiens et adrénérgiques. II. — Etude expérimentale des actions au niveau du cœur, des vaisseaux et de la musculature lisse de l'intestin des monoiodo-3 et diiodo-3:5 synéphrines et des diiodo-3:5 et triiodo-3:5:3' thyroadrénalines. *Biochem. Pharmacol.* 1963, **12**, 729-739.
94. KOMANT W. — Nachweiss des 3:5 diiod-tyrosins und Thyroxins durch Komplex salz bildung. *Hoppe Seylers Z. physiol. chem.* 1951, **288**, 107-122.
95. KUSCHINSKY G. — Studies on Sympathol a new adrenalinelike substance. *Arch. exptl. Path. Pharmacol.* 1930, **156**, 290-308

L

96. LABROSSE E.H., AXELROD J. et KETTY S.S. — O methylation, the principal route of metabolism of epinephrine in Man. *Science.* 1958, **128**, 593-594.
97. LACHOWSKY R.J. — Traitement des ulcères variqueux. *Médecin Libre.* 1962, **36**, 21-25.
98. LANDS A.M. — Review of the structural requirements for sympathomimetic drug action. *First Symposium on chemical Biological Correlation.* 1951, p. 77-123.
99. LASCH F. — Pharmacology of Sympathol, a new substance resembling Adrenaline. *Arch. exptl. Path. Pharmacol.* 1927, **124**, 231-244.
100. LECOMTE J. et FISCHER P. — Les effets du butyl sympathol sur les réactions provoquées par l'administration d'amines sympathomimétiques. *Arch. intern. physiol. et biochim.* 1957, **65**, 635-638.
101. LECOMTE DES FLORIS R. et SAUVAN R. — Traitement médical des artérites des membres inférieurs. *Encyclopédie médico-chirurgicale. Thérapeutique.* 31^e cahier, fiche 25.346 A 10.
102. LEETE E. et MARION L. — The biogenesis of alkaloids. VII. The formation of hordenine and N methyltyramine from tyrosine in barley. *Can. J. Chem.* 1953, **31**, 126-128.
103. LI C.H. — Kinetics and mechanism of -2:6 diiodotyrosine formation. *J. Amer. Chem. Soc.* 1942, **64**, 1147.
104. LINDNER W. — Pharmacological action of Veritol. *Arch. exptl. Path. Pharmacol.* 1937, **187**, 444-461.
105. LINDNER W. et GOEPFERT K. — The action of D and L Veritol. *Arch. exptl. Path. Pharmacol.* 1937, **188**, 675-684.

M

106. MATTHES K. et GROSS F. — Study of action picture of vascular active drugs in Man. II. — Sympathomimetics. *Arch. Exptl. Path. Pharmacol.* 1944, **203**, 206-224.
107. MAYBERRY W.E. et RALL J.E. — Enzymes de la thyroïde et quelques aspects biochimiques d'iodation. *Exposés annuels de Biochimie Médicale* (sous presse).

108. MAYER L.L. — Dilatation of the pupil for ophtalmoscopic examination. J. Amer. Med. Ass. 1939, **113**, 38-39.
109. MAYER S.E. et MORAN N.C. — Relation between pharmacological augmentation of cardiac contractile force and the activation of myocardial glycogen phosphorylase. J. Pharm. exp. therap. 1960, **129**, 271-289.
110. MAYER S.E., MORAN N.C. et FAIN J. — The effect of adrenergic blocking agent on some metabolism actions of Catecholamines. J. Pharmacol. exp. Therap. 1961, **134**, 18-27.
111. MEYER F. et SPIEGELHOFF W. — The action of veritol on the quantity of circulation in normal men. Klin. Wochschr, 1937, **16**, 1342-1345.
112. MICHEL R. — Contribution à la biochimie des iodoprotéines et des acides aminés iodés. Thèse Doctorat ès-Sciences Physiques. Marseille, 1950, 134 p. — Maurice Declume, Imprimeur, Lons-le-Saunier.
113. MICHEL R., KLEPPING J., TRON-LOISEL H. et TRUCHOT R. — Synthèses des iodo-3 et diiodo-3:5 hydroxy-4 phényl N méthyléthanolamines. C. R. Ac. Scien. (Paris) 1960, **251**, 3094-3096.
114. MICHEL R., KLEPPING J., TRUCHOT R. et TRON-LOISEL H. — Influence des 3-iodo et 3:5-diiodo 4-hydroxyphényl N méthyléthanolamines sur la consommation d'oxygène du rat normal et thyroïdectomisé. C. R. Soc. Biol. (Paris) 1960, **154**, 2006-2009.
115. MICHEL R., KLEPPING J., TRON-LOISEL H. et TRUCHOT R. — Synthèses et activités biologiques de certains dérivés thyroxiniens et adrénérgiques. I. — Synthèse des monoiodo-3 et diiodo-3:5 synéphrines et des diiodo-3:5 et triiodo-3:5:3' thyroadrénalines. Biochem. Pharmacol. 1963, **12**, 717-728.
116. MICHEL R., KLEPPING J., TRUCHOT R. et TRON-LOISEL H. — Synthèses et activités biologiques de certains dérivés thyroxiniens et adrénérgiques. III. — Etude expérimentale de certains effets endocriniens et généraux des monoiodo-3 et diiodo-3:5 synéphrines et des diiodo-3:5 et triiodo-3:5:3' thyroadrénalines. Biochem. Pharmacol. 1963, **12**, 741-756.
117. MOTOO TERASAKA, MIKIO YONACKY et TAKASI MOROI. — The pharmacological action of sympacter, a sympatethic medium belonging to the adrenaline-ephedrine series. Acta Med. Nagasakiensia 1939, **1**, 24-25.
118. MÜGGE H. — The action of Veritol. Klin. Wochschr. 1937, **16**, 1241.

N

119. NASMYTH P.A. — The action of Tyramin and its interrelation with the effect of other sympathetic amines. Brit. J. Pharmacol. 1962, **18**, 65.
120. NASMYTH P.A. — Some observations on the effects of Tyramine. Ciba foundation Symposium on adrenergic mechanisms. Churchill Ltd (London), 1960, p. 337.
121. NICKERSON M. et GOODMAN L.S. — Pharmacological properties of a new adrenergic blocking agent: NN dibenzyl β chlorethylamine (Dibenamine). J. Pharmacol. exp. therap. 1947, **89**, 167-185.
122. NICKERSON M. et GOODMAN L.S. — Pharmacological and physiological aspects of adrenergic blockade, with special reference to Dibenamine. Fed. Proc. 1948, **7**, 397-409.
123. NICKERSON M. et NOMAGUCHI G.M. — Locus of the adrenergic blocking action of Dibenamine. J. Pharmacol. exp. Therap. 1948, **93**, 40-51.
124. NICKERSON M. et GUMP W.S. — The chemical basis of adrenergic

- blocking activity in compounds related to Dibenamine. *J. Pharmacol. exp. therap.* 1949, **97**, 25-47.
125. NICKERSON M. et NOMAGUCHI G.M. — Adrenergic blocking action of phenoxyethyl analogs of Dibenamine. *J. Pharmacol. exp. Therap.* 1951, **101**, 379-396.
126. NICKERSON M., HENRY J.W. et NOMAGUCHI G.M. — Blockade of responses to epinephrine and norepinephrine by Dibenamine Congeners. *J. Pharmacol. exp. therap.* 1953, **107**, 300-309.
127. NICKERSON M. et NOMAGUCHI G.M. — Response to sympathomimetic amines after Dibenamine blockade. *J. Pharmacol. exp. therap.* 1953, **107**, 284-299.

O

128. OREMUS J. — Action of p. hydroxyephedrine on cardiac output and pulmonary ventilation. *Arch. intern. Pharmacol.* 1938, **59**, 43-60.

P

129. PISANO J.J. — A simple analysis for metanephrine and normetanephrine in urine. *Clin. Chim. Acta* 1960, **5**, 406.
130. PISANO J.J., OATES J.A. Jr, KARMEN A., SJOEDSMA A. et UDENFRIEND S. — Identification of p. hydroxy α (methylaminomethyl) benzylalcohol (synéphrine) in human urine. *J. Biol. chem.* 1961, **236**, 898-901.
131. POTTER L.T., AXELROD J. et KOPIN I.J. — Differential binding and release of norepinephrine and tachyphylaxis. *Biochem. Pharmacol.* 1962, **11**, 254-256.
132. POWEL C.E. et SLATTER I.H. — Blocking inhibitory adrenergic receptors dichloroanalog of isoproterenol. *J. Pharmacol. exp. therap.* 1958, **122**, 480-488.

R

133. REHN K. — Kreislauflastung in der chirurgie. *Nauheimer fort bildungs lehrgänge*, vol. 14, p. 80.
134. REIN H. — The physiological basis for the action of the experimental substance « Knoll 75 ». *Klin. Wochschr.* 1937, **16**, 680-681.
135. RAYMOND-HAMET. — Sur un nouveau cas des inversions des effets adrénaliniques. *C. R. Ac. Sciences (Paris)* 1925, **180**, 2074-2077.
136. REICHERT W. et SCHMIEDER H. — Comparative pharmacological studies of the adrenaline - ephedrine series. *Arch. expt. Path. Pharmacol.* 1941, **198**, 121-139.
137. ROCHE J. et MICHEL R. — Dosage colorimétrique de la thyroxine, de la diiodotyrosine et de la monoiodotyrosine. *Biochim. Biophys. Acta* 1947, **1**, 335.
138. ROCHE J., LISSITSKY S., MICHEL O. et MICHEL R. — Etude radiochromatographique des étapes d'ioduration de la tyrosine et de l'histidine. *Bioch. Biophys. Acta* 1951, **7**, 439.
139. ROCHE J. et MICHEL R. — Acides aminés iodés et iodoprotéines. *Fortsch. Chem. org. Naturstoffe* 1955, **13**, 349.
140. ROCHE J., MICHEL R., POILLOT B. et STÜTZEL M. — Nouvelle synthèse de la diiodo-3:5 thyronamine et caractères analytiques des hormones thyroïdiennes. *Soc. Chim. Fr.* 1962, 716-718.
141. RODD E.H. — Chemistry of carbon compounds. Elsevier Publishing Company. Amsterdam 1954, III A, p. 439.

S

142. SAVA J. — Le vasculat. Sud Med. Chirurgical. 1962, **98**, 10268-10271.
143. SCHAUMAN O. — Hydroxyephedrine. Arch. exptl. Path. 1931, **160**, 127-176.
144. SCHMITT R. — Dissociation par la phentolamine des effets des médiateurs chimiques (Adrénaline et Noradrénaline) et des actions provoquées par l'excitation des nerfs périphériques. Arch. int. Pharmacod. 1957, **169**, 271-279.
145. SCHNEIDER J. — Veritol als mittel für Prüfung des Kreislaufs. Deutsch. Z. Chir. 1940, **253**, 11-12.
146. SCHUMANN U.S. — Über die freisetzung brenzcatecholaminen durch Tyramin. Arch. Exptl. Path. Pharmak. 1960, **238**, 41.
147. SJOERDSMA A., KING W.M., LEEPER L.C. et UDENFRIEND S. — Demonstration of the -3 methoxy analog of norepinephrine in Man. Science, 1958, **127**, 876.
148. SMIAŁEK A. — Comparison of the tachyphylaxia of D and L Veritol and D ephedrine. Arch. Expl. Path. Pharmak. 1939, **193**, 547-550.
149. STAHL E. — Dünnschicht - chromatographie. Pharmazie 1956, **11**, 633.
150. STAHL E. — Dünnschicht - chromatographie in der Pharmazie. Pharm. Rundsch. 1959, **2**, 1-6.
151. STAHL E. — Dünnschicht - chromatographie. Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1962, p. 205-300 et 321.
152. STURM A. et STÜCKMANN F. — Action of suprifin on circulation. Arch. Exptl. Path. Pharmak. 1937, **186**, 287-293.

T

153. TAINTER M.L. et SHOEMAKER H.A. — A striking cocaïne - tyramine antagonism. Proc. Soc. Exptl. Biol. Medec. 1925, **23**, 157.
154. TAINTER M.L. — Action of tyramine on the circulation and the smooth muscle. J. Pharmacol. 1926, **30**, 163-184.
155. TAINTER M.L. et CHANG D.K. — The antagonism of the pressor action of Tyramine by cocaïne. J. Pharmacol. 1927, **30**, 193.
156. TAINTER M.L. et SEIDENFELD M. — Comparative action of sympathomimetic compounds: Synephrine isomers and Synephrine kêtone. J. Pharmacol. 1930, **40**, 23-42.
157. TAINTER M.L. — Comparative actions of sympathomimetic compounds: phenyl derivatives, non phenolic ring compounds and aliphatic amines. Arch. inter. Pharmacol. et therap. 1933, **46**, 192-232.
158. TCHOUBAR B. — Les mécanismes réactionnels en chimie organique. Dunod (Paris), 1960, p. 179-185.

V

159. VALETTE G. — Précis de Pharmacodynamie. 1 vol. Masson édit., 1959, p. 40.
160. VALETTE G. — Etude de la tachyphylaxie dans le cas de l'éphédrine. Thérapie. 1963, **18**, 745-751.
161. VAN HOUSEBROOK P. — Le sulfate de p. oxyphényl butylaminoéthanol dans le traitement des vasculopathies périphériques chroniques. Nouveautés médicales. 1959, **8**, 3.
162. VOGEL A.I. — A textbook of practical organic chemistry. Longmans Ed. 3^e édit. (Londres) 1959, p. 422.

W

163. WALKER H.A., HEYMANS C., WILSON S. et RICHARDSON A.P. — The effect of C. 7337 on carotid sinus reflex and on pressor and peripheral vascular actions of epinephrine and norepinephrine. *J. Pharmacol. exp. therap.* 1950, **98**, 33-39.
164. WEINER N., DRASKOCZY P.R. et BURACK W.R. — Ability of tyramine to liberate catecholamines in vivo. *J. Pharmacol exp. Therap.* 1962, **137**, 47.
165. WEZLER R. et THAUER R. — Evaluation of vasopressor substances in experiments on man and animals. *Arch. exptl. Path. Pharmac.* 1943, **201**, 105-154.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction générale	14
Objet du travail	22
Plan de l'exposé	22
Première partie (Synthèses)	
Introduction	23
Recherches personnelles	24
1. diïodo -3:5 norsynéphrine (DINS)	28
2. » N méthyltyramine (DIMTa)	29
3. » p.hydroxyamphétamine (DIP)	31
4. » N méthyl p.hydroxyamphétamine (DIMP)	32
5. » p.hydroxyéphédrine (DISU)	33
6. » N isopropyl p.hydroxyamphétamine (DIPP)	34
7. » N isopropyl p.hydroxyéphédrine (DISUP)	35
8. » N butyl p.hydroxyamphétamine (DIBP)	36
9. » N benzyl p. hydroxyamphétamine (DIBzP)	37
10. » N butylnorsynéphrine (DIBS)	39
Deuxième partie (Essais pharmacodynamiques)	
Introduction	44
Recherches personnelles	46
1. — Tyramine et dérivé -3:5 diïodé	49
2. — Norsynéphrine et dérivé -3:5 diïodé	51
3. — N méthyltyramine et dérivé -3:5 diïodé	55
4. — Synéphrine et dérivé -3:5 diïodé	57
5. — p.hydroxyamphétamine et dérivé -3:5 diïodé	60
6. — N méthyl p.hydroxyamphétamine et dérivé -3:5 diïodé ...	63
7. — p.hydroxyéphédrine et dérivé -3:5 diïodé	65
8. — N isopropyl p.hydroxyamphétamine et dérivé -3:5 diïodé ..	73
9. — N butyl p.hydroxyamphétamine et dérivé -3:5 diïodé	75
10. — N benzyl p.hydroxyamphétamine et dérivé -3:5 diïodé	78
11. — N isopropyl p.hydroxyéphédrine et dérivé -3:5 diïodé	78
12. — N butylnorsynéphrine et dérivé -3:5 diïodé	80
Discussion	87
Conclusion générale	96

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

MÉTHODES GÉNÉRALES DE TRITIATION DES COMPOSÉS ORGANIQUES

Vu, le Doyen,
J. F. CIER

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 19 Février 1964

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université
P. LOUIS

Achévé d'imprimer le 14 Mars 1964

M. MOUCHEY, Imprimeur, DIJON
« Dépôt légal 1^{er} trimestre 1964 »

